

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo,
después de un ingreso por exacerbación de EPOC.



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

**COMPORTAMIENTO DEL EFECTO CLÚSTER HOSPITAL Y
LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD A LARGO PLAZO,
DESPUÉS DE UN INGRESO POR EXACERBACIÓN EN EPOC**

TESIS DOCTORAL

Ady Angélica Castro Acosta

Director:

Dr. Carlos José Álvarez Martínez

Tutor:

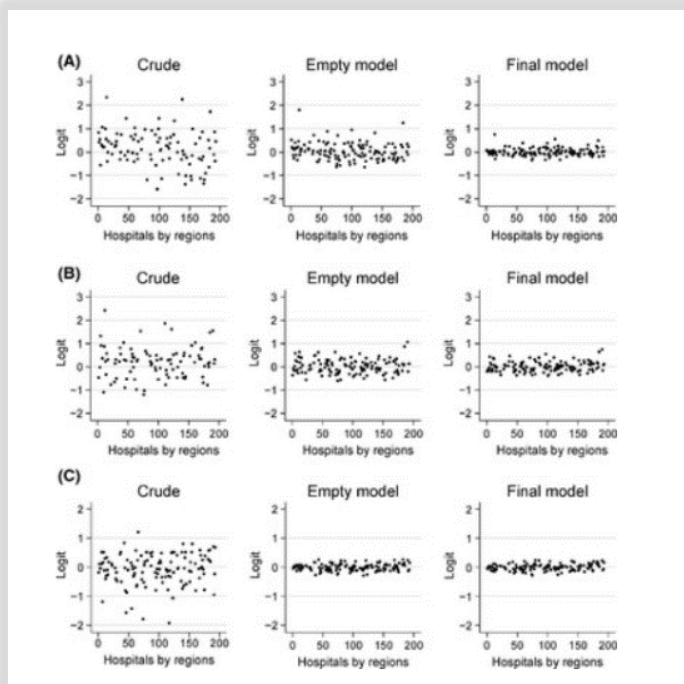
Dr. Fernando Rodríguez Artalejo

Madrid, Mayo de 2020

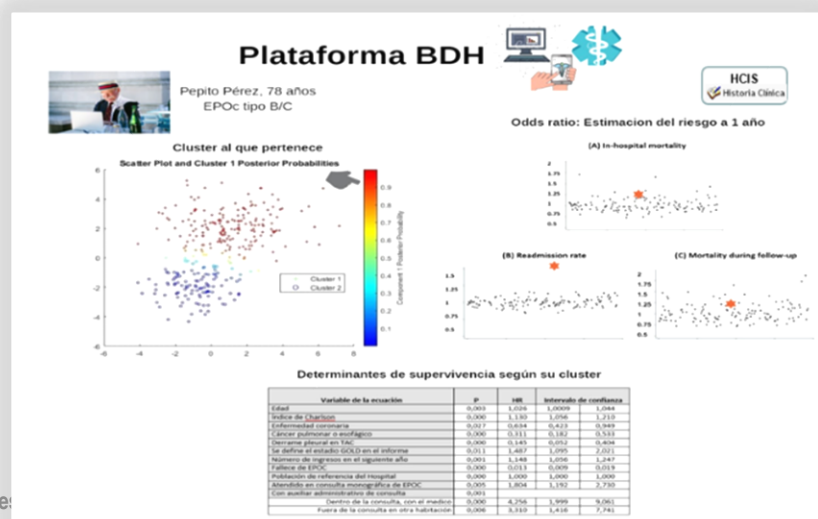
UAM
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE MADRID

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

COMPORTAMIENTO DEL EFECTO CLÚSTER HOSPITAL Y LOS FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD A LARGO PLAZO, DESPUÉS DE UN INGRESO POR EXACERBACIÓN EN EPOC



Dr. Fernando Rodríguez Artalejo





FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

Este trabajo ha sido financiado principalmente por fondos destinados al Grupo de investigación de la Red temática Enfermedades Respiratorias del Consorcio CIBER M. P, en el Hospital Universitario 12 de Octubre. También obtuvo financiación de ayudas a los proyectos FIS número PS 09/01763, PS 09/01787 y PS 09/00629 (Instituto de Salud Carlos III, Secretaría de Estado de Investigación, Desarrollo e Innovación y FEDER/FSE).

AGRADECIMIENTOS

Un reconocimiento especial al Dr. Francisco Pozo-Rodríguez, mentor, amigo y principal impulsor de esta línea de conocimiento. Agradecer su voto de confianza y orientación continuada, que ha sido sin duda el motor de este trabajo, e inspiración para que muchos de nosotros sigamos una práctica médica rigurosa, responsable, científica, útil y excelente.

Al Dr. Carlos José Álvarez Martínez y al Dr. Fernando Rodríguez Artalejo por su confianza, dirección y apoyo.

A la red española de investigación hospitalaria en EPOC que se ha ido consolidando lo largo de estos años, así como a todas las instituciones asociadas participantes (ISCIII, SEPAR, ERS) por su disposición a contribuir a la investigación médica, para estudiar el efecto de la variabilidad clínica y la calidad de la atención médica sanitaria.

A mis padres, porque gracias a ellos tengo personalmente todo lo necesario.

A mi familia: A Diego, compañero personal de viaje y a mis 3 hijos, Ángel, Ana y Francisco, lo más importante.

Y Finalmente a los que, por diversos motivos, no me lo han facilitado, porque gracias a estas dificultades, he podido poner en práctica una vez más lo que aprendí de mi padre: Sin renunciar al rigor y a mis principios, con serenidad y paciencia, perseverar hasta encontrar nuevamente el mejor camino para conseguir mis objetivos.

Contenido

RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	9
METODOLOGIA	9
RESULTADOS	9
CONCLUSIONES	9
1. INTRODUCCIÓN	11
1.1 Orígenes del término CLÚSTER	11
1.1.1 Clúster en medicina, el concepto clínico de Clúster de enfermedad (<i>disease clustering</i>)	12
1.1.2 Clúster de enfermedad, Determinantes de la Salud y Epidemiología espacial	14
Figura 1: Modelo de Dahlgren y Whitehead de los determinantes de la Salud	14
1.2 Concepto CLUSTER hospital y la EPOC.	16
1.3 La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	17
1.3.1 Antecedentes históricos:	17
1.3.2 Historia natural de la EPOC (167):	18
1.3.3 Factores asociados a progresión de la EPOC	18
1.4 Hipótesis:	19
2. OBJETIVO:	20
3. MÉTODOS	21
3.1 Diseño y población del estudio	21
3.2. Fuentes de información:	21
3.2.1. Fuentes de información de casos:	21
3.2.2. Fuentes de datos agregados, con información complementaria, revisadas:	21
3.3 Variables del estudio:	22
Tabla 1: Variables de estudio	22
3.4 Análisis estadístico	24
3.4.1 Revisión y garantía de calidad de los datos:	24
3.4.2 Definición de caso	25
3.4.3. Preselección de variables	25
3.4.4 Análisis de la asociación bivariable con Mortalidad:	25
3.4.5 Análisis multinivel de Mortalidad:	26
3.4.6 Análisis de Supervivencia Cox:	26

4. RESULTADOS	27
Tabla 2: Información oficial de contaminantes ambientales disponible	27
Tabla 3a: Comparativa de los perfiles demográfico, clínico y del hospital: Cohorte total (142 hospitales y 10449 casos) vs. subgrupo de casos con datos completos de calidad de aire (18 hospitales/localidades y 982 casos)	28
Tabla 3b: Perfil demográfico, clínico de la cohorte, características del hospital y exposición ambiental para el subgrupo con datos completos de calidad de aire (18 localidades, áreas de referencia geográfica de Hospital)	31
4.1. Análisis de supervivencia de riesgos proporcionales	33
Tabla 4a: Modelo 1 Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio	34
Tabla 4b: Modelo 2 Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio	35
<i>Tabla 5a. Distribución de los valores de contaminación del aire informados en el subgrupo de casos con datos completos</i>	37
<i>Tabla 5b. Distribución de los valores de contaminación del aire: totalidad de la cohorte</i>	38
Tabla 6: Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio	39
Figura 2: Función de supervivencia	41
4.2. Regresión logística de mortalidad, análisis de máxima verosimilitud de estimadores y capacidad discriminativa del modelo	41
<i>Tabla 7: Análisis de máxima verosimilitud de los estimadores</i>	41
Figura 3: Curva ROC para el Modelo de mortalidad a largo plazo	43
5. DISCUSIÓN	44
5.1. Análisis contextual: El efecto Clúster hospital, el paciente con EPOC y la mortalidad a largo plazo	44
5.2. Tratamiento y modelado de los datos	46
5.2.1. Complejidad:	46
5.2.2. Interoperabilidad:	46
5.2.3. Preparación de los datos para el modelado:	47
5.3. Limitaciones:	47
6. CONCLUSIONES	49
7. NECESIDADES IDENTIFICADAS E INICIATIVAS ACTUALMENTE EN MARCHA DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL	50
7.1 Proyectos RVA (Respiratory Visual Analytics) y Bigdata Healthy	50

7.1.1. Necesidad de integrar herramientas analíticas avanzadas y de BigData, en el contexto Epidemiológico y Sanitario	50
7.1.2. Desarrollos análogos nacionales o internacionales.	51
7.1.4. Contexto tecnológico: Evolución de la Tecnología y Big Data en el sector sanitario	53
7.1.5. Contexto científico:	53
7.1.6. Contexto económico:	54
7.1.7. Proyecto RVA:	55
Figura 4. Diseño del Proyecto RVA	55
Figura 5. Esquema arquitectura informática del Proyecto RVA	56
7.2 Propuesta BigData Healthy:	57
Figura 6. Esquema casos de Uso: Proyecto BigDataHealthy	58
Figura 7. Esquema arquitectura informática: Proyecto BigDataHealthy	59
7.3 Colaboración internacional para la articulación de iniciativa Investigación-Acción-Participación del eje de Salud, en el marco de un proyecto regional de Desarrollo Sostenible	60
7.3.1. Estrategias complementarias de intervención: Entornos saludables frente a enfermedades crónicas (usando como paradigma lo aprendido con el estudio de la EPOC)	60
Figura 8. Mapa del ODS3 en ciudades españolas.	62
7.3.2. Investigación-Acción-Participación (262):	63
7.3.3. Propuesta “Estrategia para el Fortalecimiento del Ecosistema Territorial de CTel en el Departamento de Córdoba a partir de la Articulación de los Ejes Priorizados: Salud, Agropecuario-Agroindustrial, Minero-Energético, Turístico, Gestión del Riesgo y Medio Ambiente.”	63
8. BIBLIOGRAFÍA	64
9. ANEXOS	79
9.1 Publicaciones texto completo	79
9.1.1 Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Álvarez CJ, López-Campos JL, Forte A, López-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. Int J Clin Pract. 2015. PubMed PMID: 25651319.	80
9.1.3 Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, Roberts CM. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1):113-21. PMID: 26493806.	82

9.1.4 Lopez-Campos JL, Castro-Acosta A, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, Roberts CM. Accuracy of COPD Diagnosis During an Admission: The European Perspective. Chest. 2017 Jun; 151(6):1396-1397. PMID: 28599931	83
9.1.5 Esteban C, Castro-Acosta A, Alvarez-Martínez CJ, Capelastegui A, López-Campos JL, Pozo-Rodriguez F. Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. BMC Pulm Med. 2018 Jan 25;18(1):18. PMID: 29370849	84
10. Listado de tablas	85
11. Listado de figuras	86

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Resultado del análisis exhaustivo de cohortes multicéntricas, históricas y periódicas de casos, usando aproximaciones multivariantes multinivel, hemos abordado el tema de la variabilidad de los datos y encontrado, la presencia de un claro efecto clúster de hospital, que reduce drásticamente la variabilidad de los desenlaces encontrados (duración del ingreso, mortalidad y reingresos a 90 días(1)) en los datos crudos. Reconociendo la advertencia de Juan Merlo en su trabajo (1-3), referida a que la OR promedio es solo una aproximación inexacta y quizá no represente completamente la variabilidad geográfica real en áreas sanitarias, postulamos como hipótesis que el efecto clúster hospital, se mantiene a largo plazo sobre la mortalidad y que este efecto, en parte, se debe a factores asociados al contexto territorial y ambiental del Área de Salud, como la calidad del aire respirado.

METODOLOGIA Con el objetivo de demostrar el efecto diferencial del clúster hospital, particularmente en relación con la mortalidad a largo plazo, en el paciente con EPOC, se plantea un estudio descriptivo observacional, con seguimiento prospectivo de mortalidad a largo plazo, para una cohorte de pacientes con EPOC, identificados durante un ingreso hospitalario por exacerbación de su enfermedad.

La Tabla de datos contiene información disociada y mortalidad a largo plazo de 10.449 casos procedentes de 142 hospitales públicos españoles, a la que se han asociado datos agregados por localidad, de los registros diarios de emisiones obtenidos entre 2008 y 2011 (Período de reclutamiento de la cohorte) por las diferentes estaciones. La mortalidad a corto plazo (a 90 días del ingreso), fue informada por los responsables locales de investigación de la red de hospitales participantes, y contrastada con la información obtenida de los registros oficiales del índice nacional de defunciones (INDEF) desde octubre de 2008 a diciembre de 2015. Todas las variables fueron evaluadas respecto de la significancia (valor P) en la diferencia de su distribución por mortalidad intrahospitalaria, a 90 días, al año y a los 5 años, usando como estadísticos el chi-cuadrado de independencia y log-Rank test.

Se construyó un modelo de supervivencia de riesgos proporcionales (Cox), y un modelo en regresión logística de mortalidad, calculando los coeficientes estandarizados y la curva ROC.

RESULTADOS La media de seguimiento fue de 304·5 días posteriores al ingreso hospitalario, con un máximo de 7 años. Casi la mitad de la mortalidad total de la cohorte se produjo dentro de los 90 días posteriores al ingreso hospitalario a partir del cual fueron reclutados. La ponderación del efecto de cada uno de las variables finalmente retenidas por los modelos explicativos, a través de los coeficientes estandarizados obtenidos en la regresión, enfatiza el peso del perfil clínico grave (dimensión paciente), seguido de cerca por la exposición de micro partículas (dimensión local territorio) y las características del hospital (dimensión local hospital). El modelo obtenido logró discriminar la mortalidad a largo plazo, con un área de 0·71 y un IC 95% entre 0·69-0·72.

CONCLUSIONES: Además de los determinantes clínicos de enfermedad, otros factores del contexto espacio/temporal externo al individuo, sumados a las condiciones de salud y atención sanitaria recibida, afectan la supervivencia/mortalidad a largo plazo y configuran lo que hemos llamado en nuestros trabajos previos efecto clúster hospital.

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo,
después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Orígenes del término CLÚSTER:

En 1.990, Michael E. Porter publica una nueva teoría sobre la interacción comercial entre los países, las regiones y las fuentes de prosperidad económica (2, 3) y populariza el concepto de Clúster comercial, como “concentraciones geográficas de industrias inter-relacionadas y especializadas en un campo particular para la competencia” (4)

La mayoría de los autores coinciden en que el aporte ofrecido con el concepto de clúster, es su valor agregado como instrumento analítico, en la descripción de la complejidad de las actividades y comprensión de la relación que éstas tienen con el territorio(5). Adicionalmente, es destacable su convergencia con la definición previa de distrito industrial, de Alfred Marshall en 1.890, en la que ya se ponía el foco en la influencia del contexto para la productividad, el crecimiento e innovación de las empresas (6).

Este concepto de agrupación, clasificación, e identificación, basado en la interacción; permite, no sólo entender la naturaleza de las cosas; también y gracias al aporte de las matemáticas, predecir su efecto. Esta cualidad, quizá, fue la que permitió la versatilidad de aplicación del concepto Clúster en diferentes campos como la música, la informática, la estadística, medicina, etc.

En general y en términos prácticos, el efecto clúster es similar al efecto de las interacciones en red, cuando se tienen en cuenta también el contexto espacial y temporal en el que se desarrollan.

A pesar del uso frecuente e indistinto en español del término “Clúster” y las traducciones literales del tecnicismo inglés *cluster* (conglomerado, grupo o racimo), la RAE aun no lo recoge en su diccionario.

La aplicación biológica del concepto clúster, vino a complementar el desarrollo previo de la taxonomía: Las clasificaciones de los primeros taxónomos, botánicos (como Michel Adanson), fueron desarrolladas y popularizadas, con métodos de construcción de fenogramas, en los trabajos de Robert Sokal y Peter HA Sneath en 1.963 (7). Propusieron una *taxonomía numérica* el criterio de agrupación basado en las similitudes morfológicas ostensibles o manifiestas, sin tener en cuenta las hipótesis filogénicas previas (consideradas subjetivas, carentes de valor adicional al estar representadas en el plano morfológico).

La *taxonomía numérica*, según Heywood, es la evaluación numérica de la similitud entre grupos de organismos, y el ordenamiento de estos grupos en taxones de mayor graduación, sobre la base de estas similitudes. La *taxonomía numérica* de Sokal y Sneath, estableció las bases de la expresión matemática del concepto clúster y el inicio de las técnicas de clusterización en bioestadística.

Conceptualmente, los términos análisis clúster o análisis de conglomerados, taxonomía numérica o reconocimiento de patrones, y se encuentran íntimamente relacionados con la regresión ecológica, la modelización espacial y el mapeo geográfico.

A nivel bioestadístico, el análisis de clúster, busca la identificación de grupos con máxima homogeneidad intra-grupo y diferencias “ostensibles” respecto otros grupos, de acuerdo a un algoritmo de clasificación predeterminado.

1.1.1 Clúster en medicina, el concepto clínico de Clúster de enfermedad (*disease clustering*):

La descripción de Snow en 1.855 sobre la transmisión de la epidemia de Cólera en Londres (8), le convirtió en padre de la epidemiología. Su aproximación se basó en el análisis de las agrupaciones de casos y los factores comunes en la presentación, distribución y evolución de la enfermedad(9).

Además de Snow, a finales del siglo XX (entre 1.950- 1.963), varios autores también estudiaron el agrupamiento espacio temporal de las enfermedades, en la búsqueda de interacciones que puedan dar pistas sobre sus causas (10-13)

Uno de los primeros métodos usados para estudiar el comportamiento de la incidencia de casos, para predecir brotes fueron las sumas acumulativas (CUSUMs) enunciadas por Page en 1954(14).

En 1963, al tiempo que Sokal y Sneath proponían el concepto de taxonomía numérica(7); Knox empieza a introducir la importancia de las dimensiones espacio y tiempo en el estudio y seguimiento de los brotes de enfermedades, al considerar las dificultades para objetivar el número de casos considerados epidemia en patologías (como las enfermedades congénitas) con prevalencias y/o incidencias bajas, en las que los casos no necesariamente se concentran en espacios e intervalos de tiempo reducidos(12).

La estadística de Knox, dirigida a diseños retrospectivos favorecía la identificación del agente causal (15-20), aportando la dimensión analítica espacio temporal, y junto a las CUSUMs (21-25), permitieron el desarrollo posterior de otros métodos de seguimiento prospectivos para la vigilancia del comportamiento epidemiológico como las medias móviles (*Moving average-MA*)(26) e hipótesis secuenciales (22, 27-30).

El termino clúster aplicado a medicina (*disease clustering*(31)), surge entonces, como una generalización del enfoque de Knox para la detección de interacciones espacio-temporales (32) y con las primeras enfermedad estudiadas, (Leucemia, Enfermedad de Hodgkin y Enfermedad de Crohn) se generó un verdadero boom de publicaciones (33-48).

Knox en 1.964 calcula la interacción entre datos individuales, agrupados por pares (de acuerdo a correlación) y establece grupos en función de su cercanía o lejanía con las líneas críticas de espacio (distancia para el contagio de enfermedad) y tiempo (periodo de incubación de enfermedad) y enuncia su teoría para la representación estadística de las interacciones espacio tiempo(49)

Mantel en 1.967, basado en los desarrollos de Knox, Pinkel, Barton-David, Ederer, Nefzger y Myers (50, 51), prescinde de las líneas críticas de espacio y tiempo y basa su cálculo en las matrices de interacción espacio tiempo para cada dato, entendiendo que otras características (sociodemográficas, interpersonales, etc.) particulares de cada caso, modifican la interacción espacio tiempo, a medida que las áreas de distribución geográfica de los casos y la frecuencia de aparición no son constantes a mediano y largo plazo. Se intenta mejorar el poder estadístico, aplicando una fórmula de transferencia recíproca entre grupos, para probar la asociación, en términos de varianza permutacional (3): Aplicando el método de Monte Carlo a un número aleatorio de estadísticos de Mantel. En una variante de este enfoque, las distancias pareadas en

el tiempo y el espacio, entre individuos con diferentes causas de muerte, se analizan de la misma manera que el análisis de mortalidad unicausal.

Tango en 1.984 (52), presenta un nuevo índice para el nivel de agrupamiento de enfermedades en el tiempo, que se diseña para el caso en que los datos se agrupan en varios intervalos igualmente espaciados. Este índice es aplicable tanto a la agrupación temporal como a la cíclica.

Poco a poco a partir del estudio de los agrupamientos y el espacio temporal (53, 54), se fueron identificando las diferencias a nivel poblacional e individual entre casos y controles sanos, en regiones con diferentes prevalencias de enfermedad, favoreciendo el estudio del contexto en el que se desarrollaba cada padecimiento:

- Contagio por proximidad (41, 46, 47),
- Carga genética (34, 55, 56),
- Entornos geográfico (15, 45, 48, 57), ambiental (33, 44, 58), toxico (59-65) y epidemiológico (66-69)

Los resultados del análisis de agrupaciones de casos, identificaban mejor las diferencias a nivel poblacional, o individuales, complementando el modelo tradicional univariable, unicausal.

En paralelo, crecía el interés en crear, estudiar y mantener registros crecientes de pacientes con el objeto de poder identificar patrones de salud y enfermedad en las poblaciones (70, 71); evaluar intervenciones sanitarias, como el efecto preventivo postvacunal (72); el papel de la enfermera comunitaria en las epidemias (16); la importancia del abordaje epidemiológico de las neoplasias (60, 66); la detección de agrupaciones de enfermedades en el tiempo (52), el cálculos de probabilidades, tasas de mortalidad(73), estudios de series temporales (74) y la perspectiva sistémica en al abordaje de enfermedades infecciosas como la malaria (75).

Con miras a un objetivo predictivo, el criterio de agrupación, sobretodo en muestras reducidas de casos, o enfermedades con prevalencias bajas, presentaba algunas inconsistencias(76, 77) que requerían consideraciones especiales (78, 79) y se demandaban metodologías sólidas(17, 80-82).

El desarrollo de los avances computacionales, la estadística bayesiana (79, 83-85), las técnicas de simulación (86-90), la investigación de clústeres localizados de enfermedad(91-96), y los métodos para estudiar agrupaciones espaciales en medicina (97-99), contribuyeron no solo a ofrecer métodos alternativos, sino también a configurar una nueva disciplina: La epidemiología espacial (89, 100-102).

Con relación a la EPOC, en el 2.014 el estudio COPD Gene(103), a través del análisis de clústeres, identifico cuatro subgrupos de fumadores con asociaciones sólidas a las características clínicas de la EPOC, sus exacerbaciones, la disnea ($p<0.001$) y a variantes genéticas conocidas de EPOC

- i. Fumadores pesados, sin obstrucción o con obstrucción leve y mínimo enfisema.
- ii. Enfisema leve con predominio en la zona superior y asociación fuerte a la variante genética rs1980057 próxima a HHIP (zona de proteínas de interacción Hedgehog)
- iii. Predominio de enfermedad de vía aérea
- iv. Enfisema severo, asociado a rs8034191 en la región del cromosoma 15q

1.1.2 Clúster de enfermedad, Determinantes de la Salud y Epidemiología espacial:

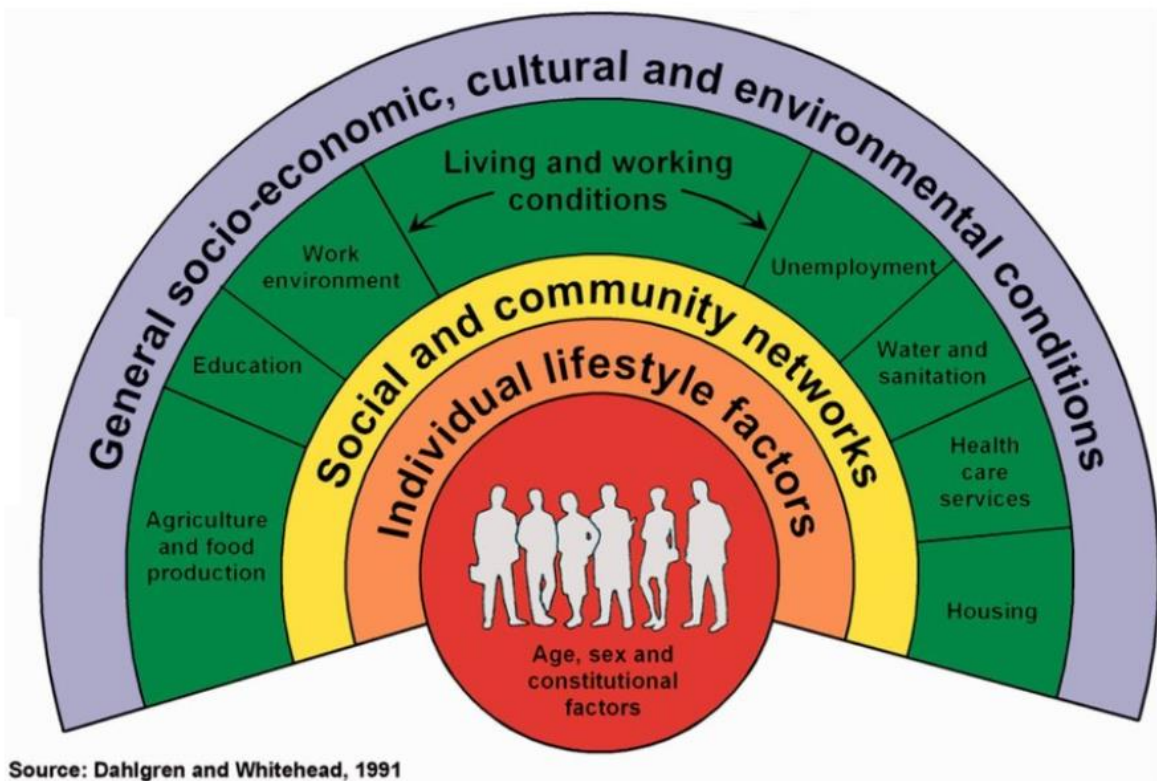


Figura 1: Modelo de Dahlgren y Whitehead de los determinantes de la Salud

La adopción por la OMS del concepto de Determinantes de la salud, propuesto por Dahlgren y Whitehead(104) en 1991, favoreció estudios científicos y epidemiológicos capaces de describir la dinámica entre las fuentes de riesgo y el desarrollo de la enfermedad(105), soportados idealmente en grandes series de casos, con poblaciones bien definidas, y una mayor prevalencia del evento estudiado (Clúster diferenciado de enfermedad), para hacer análisis de asociación (98, 106), predicción y seguimiento. Adicionalmente, los brotes epidémicos y facilidad de propagación, soportaron la exigencia adicional, no menos importante, de rapidez en la identificación(28, 107) y la prueba de hipótesis múltiples (108), para responder a las consultas de los ciudadanos y respaldar la toma de decisiones (69). En ese contexto, el desarrollo de software y la automatización, dio un impulso necesario(102, 109-111).

En 1996, la estadística espacial y los sistemas de información geográficos eran usados en la detección de agrupamientos en estudios poblacionales(112, 113), sin embargo el diseño de estudios epidemiológicos espaciales a gran escala, trabajado previamente por varios autores (77, 114), aun debía ser refinado (115, 116).

Kulldorf, estudió la agrupación de enfermedades desde la perspectiva de su detección e inferencia espacial (87) y estaba especialmente interesado en determinar la naturaleza de estas agrupaciones: si eran producto del azar, si tenían realmente relevancia sanitaria (117, 118) y

cómo debían ser correctamente interpretadas (119). Sus desarrollos permitían el estudio unidimensional (espacial) o bidimensional (espaciotemporal) basado en un método de exploración probabilístico.

En apoyo al análisis y reconocimiento de los patrones espaciales (120, 121), los programas de mapeo computarizado, permiten visualizar las interacciones entre diversos factores y la condición observada(109), desde la perspectiva de su valor cuantitativo, la asociación, vector o direccionalidad de estos efectos, y su posible variación o cambio en función del área geográfica y/o el tiempo (67, 122, 123).

El interés por identificar el posible efecto de los agrupamientos en el comportamiento, transmisión y propagación de las enfermedades (81, 124) y La visualización de los patrones espaciales del agrupamiento, permite la generación de hipótesis enfocadas; su espectro de aplicación va desde estudios ecológicos(125, 126), epidemiológicos (125) y de salud pública(127, 128) hasta la interpretación y planificación clínica de intervenciones personalizadas a partir del estudio automatizado de imágenes diagnósticas(129).

Existe un número creciente de métodos y software disponibles (112, 113, 115, 130-133), en desarrollo, en una variedad de plataformas y sistemas operativos, para abordar las complejidades de estos tipos de análisis(134).

1.2 Concepto CLUSTER hospital y la EPOC.

En el contexto de una enfermedad crónica y compleja, como la EPOC, varios grupos de investigadores clínicos se interesaron en documentar, los factores asociados a las diferentes formas de expresión de enfermedad; encontrando, que en paralelo a las condiciones biológicas del paciente -sustrato de la enfermedad- y la exposición toxica al tabaco, otros aspectos como la variabilidad en la práctica clínica(135-138), la infraestructura(139), la calidad del cuidado(140), el manejo médico hospitalario(141, 142) el tratamiento post hospitalización(143, 144), la educación sanitaria(145-148), las condiciones socioeconómicas (149), el acceso a servicios sanitarios extrahospitalarios o domiciliarios (150-152), se presentaban como posibles marcadores adicionales de variabilidad clínica y tipo de desenlace.

Estudios con grandes cohortes de pacientes en EE. UU(143, 146, 151, 153), Reino Unido(154-156), España (157) y Europa (158), evaluaron los factores asociados de desenlaces en pacientes con EPOC.

Auditorías clínicas previas de pacientes ingresados por exacerbaciones de EPOC, detectaron variaciones importantes en las frecuencias relativas de Mortalidad durante el ingreso, Reingresos y Mortalidad a 90 días del alta hospitalaria, entre hospitales (159-162) y entre países(158). Estas diferencias se mostraron atenuadas, al agrupar los datos por hospital, en un modelo de regresión multinivel(163, 164). Y fueron interpretadas como identificadores del efecto random clúster/hospital y hospital/país, independiente de los factores fijos identificados como variables explicativas. Un efecto Clúster o firma de hospital que reduce y explica gran parte de la variabilidad(1).

¿Qué factores subyacen al efecto clúster? Es posible que algunas características del hospital, no evaluados (p.e. otros marcadores de tipo de paciente, mortalidad general por todas las causas en pacientes médicos, información sobre las áreas de salud que sirven los hospitales, nivel socioeconómico y cultural, salud basal colectiva, cohesión social, calidad de las infraestructuras de higiene, saneamiento y vivienda, y la calidad de la asistencia sanitaria asistencial y su relación con el hospital, entre otros), contengan información latente muy relevante en relación con el desempeño asistencial, el efecto de las intervenciones y los desenlaces.

La intención del presente trabajo es profundizar en la naturaleza del efecto diferencial hospital, particularmente en relación con la mortalidad a 5 años en el paciente con EPOC.

1.3 La Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

1.3.1 Antecedentes históricos:

Desde tiempos ancestrales, los pueblos indígenas americanos, han considerado al tabaco una planta medicinal y sagrada. El abuso en su consumo estaba mal visto, a tal punto que se creía que la enfermedad asociada a su uso excesivo, era una consecuencia aleccionadora y un castigo que provenía de la misma planta(165).

En el siglo XVI (año 1.528), España introduce el tabaco en Europa; rápidamente su uso se populariza entre la aristocracia y su comercialización se hace a gran escala.

En el siglo XIX, el número de afectados por afecciones pulmonares no infecciosas en Europa crece. Charles Badham entre 1.808-1.814 introduce el término Bronquitis(166), como enfermedad y Laënnec en 1.821 describe el enfisema como un pulmón hiperinflado, mal ventilado, asociado a casos de bronquitis crónica(167).

El siglo XX o de la “Vanguardización”, recibió un mundo industrializado en vías de globalización, en proceso de cambio, con conflictos políticos, sociales y territoriales, gran movilidad geográfica de la población, cambio en los hábitos, irrupción y liberalización de las mujeres, consolidación de grandes avances tecnológicos, científicos y médicos. 2 hitos marcaron el avance en el conocimiento de la EPOC en esa época: Los experimentos de Fletcher en 1.952 (gracias a la invención del espirómetro por Hutchinson desde 1846) para correlación diagnóstica/pronóstica entre función pulmonar y enfermedad(168) y la primera edición del Libro de texto de medicina respiratoria de Murray y Nadel en 1.956

Casi 500 años después de la introducción del tabaco en Europa, cuando su uso ya estaba generalizado en la sociedad y culturalmente arraigado a nivel mundial, en 1954 Bickerman publica el efecto del tabaquismo en la función ventilatoria de pacientes con asma bronquial y enfisema(169). Y finalmente Petty en 1967, describe la asociación entre tabaquismo, enfisema y bronquitis crónica(170, 171).

Los trabajos posteriores del grupo de Hogg en 1.968 (sobre patología de vía aérea pequeña y obstrucción(172)), Fletcher en 1.976 (de la asociación entre el tabaco y el deterioro del FEV1, la suspensión del tabaquismo con el retardo en la velocidad del deterioro(173)) y Cosío en 1978 (basado en microfotografías de los cambios inflamatorios y fibróticos respiratorios asociados a severidad(174)) permitieron las primeras descripciones fisiopatológicas de la enfermedad. A finales de siglo, varios grupos demuestran la asociación directa del tabaco con la EPOC, su dimensión sistémica, e implicaciones metabólicas y musculo-esqueléticas

Luego de que el American Thoracic Society Committee on Diagnostic Standards en 1962 definiera los componentes de la EPOC diferenciando Bronquitis Crónica del Enfisema, a principios del siglo XXI, en el año 2000, el NLHEP (National lung Health Education Program), liderado por el grupo de Ferguson, promueve el tamizaje con espirometría a todo fumador mayor de 45 años o con síntomas sugestivos de EPOC. Al año siguiente, la OMS y el NHLBI lanzan la iniciativa GOLD (Global Obstructive Lung Disease) que clasifica la EPOC de acuerdo a su severidad y fomenta su identificación y tratamiento temprano.

1.3.2 Historia natural de la EPOC (167):

Los cambios descritos por enfermedad, desde el punto de vista fisiopatológico, en general podrían ser agrupados en 4 tipos, que de acuerdo a su peso y forma de presentación, configuran un perfil clínico, fenotípico determinado:

1. Cambios bioquímicos y celulares complejos de la vía aérea pequeña, en los que intervienen:
 - a. Nivel celular: Macrófagos, CD8 LTB4, IL8 TNF,
 - b. Nivel metabólico: Desequilibrio proteasa antiproteasa (déficit alfa1antitripsina),
 - c. Estrés oxidativo: Desequilibrio oxidante antioxidante
2. Cambios fisiológicos: Pérdida del retroceso elástico (175), inflamación, hipersecreción mucosa(176), remodelación (177, 178), aumento de resistencia en vía aérea, alteraciones funcionales detectadas por la espirometría (173, 174)
3. Cambios radiológicos: Por ejemplo hiperinflación (175)
4. Aparición de sintomatología: Indicador en muchos casos de enfermedad avanzada (179-181)

La mayoría de los autores coinciden, en que el tratamiento debe dirigirse sobre todo a la intervención temprana basada en la identificación precoz de los procesos básicos de la enfermedad.

1.3.3 Factores asociados a progresión de la EPOC

Desde que en 1814 se caracterizara a la Bronquitis como enfermedad (Badham), la EPOC ha sido descrita tradicionalmente por sus manifestaciones clínicas -Bronquitis crónica- y anatómicas – Enfisema (167). A medida que se ha profundizado en su etiología (170, 182-185), la evolución clínica de la enfermedad(186), la fisiopatología (175, 177, 178, 187), el compromiso funcional respiratorio (175) y el efecto de la comorbilidad (188); se han ido describiendo subtipos y fenotipos clínicos diferenciados con mecanismos biomoleculares compartidos (Estudios PAC-EPOC(189)), GesEPOC(190, 191), ECLIPSE(192), Cohorte BODE(193, 194), Synergy-COPD(195-197)), con el fin de entender la naturaleza de la enfermedad y apoyar la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con EPOC.

Estas aproximaciones, más allá de su valor taxonómico (medicina estratificada(198)) y de estar asociadas a firmas genéticas claramente diferenciadas(199, 200), a nivel clínico han demostrado poca utilidad, de cara a intervenciones diferenciadas (aún no disponibles) capaces de impactar positiva y significativamente en el control de la enfermedad y la calidad de vida de los pacientes. En parte quizá, por la falta de análisis integradores sistémico junto a otros factores, no considerados hasta el momento, como el endotipo (respuesta personal o red biológica personal de interacción) que influye en el genotipo, y que necesariamente depende del ambiente/contexto en el que se relacionan los individuos (201).

En busca de un foco capaz de representar la complejidad de estas interacciones y orientar una intervención optimizada, un estudio reciente introduce el término de trayectorias, respecto de la relación entre la evolución de la función pulmonar con la edad, la exposición a factores de riesgo y el desarrollo de la EPOC en 3 cohortes longitudinales independientes de pacientes(202). De

esta forma es capaz de discriminar entre pacientes que parten de un FEV1 bajo pero no desarrollan EPOC a largo plazo y otros con FEV1 normal que luego de un tiempo presentan un rápido deterioro funcional pulmonar (asociado habitualmente a la presencia de factores de riesgo) y terminan expresando esta enfermedad. En estos hallazgos es fácil intuir la carga de corresponsabilidad de la expresión de diferentes tipos de respuesta biológica a las agresiones (hipótesis de los endotipos de Woodruff).

Actualmente, se entiende a la EPOC como una enfermedad compleja, sistémica y heterogénea(203), que se caracteriza por la limitación del flujo aéreo, consecuencia de la combinación de enfermedad de la vía aérea (bronquiolitis) y destrucción del parénquima (enfisema) en proporciones variables de paciente a paciente(204)

En 2014, el BRN-AJRCCM Workshop en Barcelona(198), reconocía la necesidad encontrar las conexiones que nos permitan reorientar las intervenciones a resultados centrados en la realidad y entorno de cada paciente, para modificar realmente el curso de la enfermedad (medicina personalizada)

Aproximaciones multinivel de grandes cohortes multicéntricas de pacientes con información clínica en diferentes etapas de la enfermedad (exacerbación o estabilidad clínica) y de organización y recursos hospitalarios (contexto hospitalario) seguidas en el tiempo, para identificar determinantes de desenlaces(157, 158, 162, 163, 205-207), susceptibles de ser intervenidos desde el punto de vista sanitario, han mostrado:

- Por un lado, que el efecto clúster de hospital está asociado a una gran reducción de la variabilidad en los valores de los parámetros estudiados con relación a mortalidad y reingreso (1);
- Que las variables explicativas finalmente retenidas por los modelos pertenecen predominantemente a la dimensión clínica del paciente(208).

1.4 Hipótesis:

El efecto clúster hospital, se mantiene en la mortalidad a largo plazo. Este efecto se debe fundamentalmente a factores asociados al contexto territorial y ambiental del Área de Salud, como la calidad del aire respirado.

2. OBJETIVO: Demostrar el efecto diferencial del clúster hospital, particularmente en relación con la mortalidad a largo plazo, en el paciente con EPOC.

3. MÉTODOS

3.1 Diseño y población del estudio

La cohorte española de EPOC avanzado (CEPA), estudió los factores asociados a mortalidad al año, en una cohorte de pacientes hospitalizados, que entre Noviembre-Diciembre de 2008 y Enero-Febrero de 2011 ingresaron por exacerbación de su EPOC, en ausencia de otras comorbilidades predominantes o que condicionaran el cuidado(157, 158). La mortalidad incidente fue evaluada de forma prospectiva, luego del ingreso al estudio.

Se recogió información clínica de variables relacionadas con el ingreso hospitalario, el perfil clínico y demográfico del paciente, los exámenes, las intervenciones y los tratamientos recibidos. La mortalidad a corto plazo (a 90 días del ingreso) posiblemente más influenciada por aspectos directamente relacionados con el ingreso hospitalario de alta en la cohorte, fue informada por los responsables locales de investigación de la red de hospitales participantes, y contrastada con la información obtenida de los registros oficiales del índice nacional de defunciones (INDEF) desde octubre de 2008 a diciembre de 2015.

El aporte de información a la cohorte CEPA (Estudios AUDIPOC España 2008, ERS COPD Audit 2011) fue aprobada por el Comité de ética de la investigación y de bienestar animal del ISCIII/Fundación CNIO Informe Nº PI: CEI PI 30_2011-v4, el CEIC de Euskadi Acta 11/2011, y avalada por todos los Comités éticos hospitalarios y las Direcciones de los hospitales participantes.

La Tabla de datos contiene información disociada y mortalidad a largo plazo de 10.449 casos procedentes de 142 hospitales públicos españoles, a la que se han asociado datos agregados por localidad, de los registros diarios de emisiones obtenidos entre 2008 y 2011 (Período de reclutamiento de la cohorte) por las estaciones .

3.2. Fuentes de información:

3.2.1. Fuentes de información de casos:

- Cohorte CEPA (Estudios AUDIPOC España 2008, ERS COPD Audit 2011)
- Índice nacional de defunciones (INDEF) desde octubre de 2008 a diciembre de 2015.

3.2.2. Fuentes de datos agregados, con información complementaria, revisadas:

- Oficina de Estadística de la Unión Europea EUROSTAT
- Instituto Nacional de Estadística, España
- Instituto de Estadística de la Comunidad de Madrid.
- Conjunto Mínimo Básico de Datos Hospitalarios (CMBD) de la Comunidad de Madrid.
- Barómetro Sanitario del Centro de Investigaciones Sociológicas y el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Registro informatizado de episodios de Atención Primaria (AP-Madrid) de la Comunidad de Madrid.
- Sistema de Vigilancia de Factores de Riesgo asociados a Enfermedades No Transmisibles en población juvenil (SIVFRENT-J) y en población adulta (SIVFRENT-A).
- Datos oficiales Calidad del Aire del Ministerio de Agricultura y Pesca, Alimentación y Medio Ambiente de España.

3.3 Variables del estudio:

Basados en los resultados obtenidos en los estudios AUDIPOC España y ERS COPD Audit(157, 158), este estudio sometió a análisis las siguientes variables:

<i>Tabla 1: Variables de estudio</i>		
<i>Variable</i>	<i>Categorías</i>	<i>Valor de referencia</i>
3.3.1 Nivel Hospital:		
<i>Identificador de hospital</i>	Número	
<i>Nombre del hospital</i>	Texto	
<i>Número de camas:</i> <i>Referencia mediana 550*</i>	1 <550 2 =>550	1
<i>Tamaño del hospital</i>	1=Baja complejidad 2=Mediana complejidad 3=Gran complejidad	1
<i>Población de referencia del hospital:</i> <i>Referencia mediana 300.000*</i>	1<300.000 2=>300.000	1
<i>Hospital Universitario</i>	1=Si 2=No	2
<i>Disponibilidad hospitalaria de Unidad de cuidado crítico/intensivo</i>	1=Si 2=No	2
<i>Número de neumólogos disponibles:</i> <i>Referencia mediana 6*</i>	1=<6 2=>6	1
<i>Disponibilidad de planta de neumología</i>	1=Si 2=No	2
<i>Disponibilidad hospitalaria de Espirometría</i>	1=Si 2=No	2
<i>Disponibilidad de VMNI</i>	1=Si 2=No	2
3.3.2 Nivel paciente:		
<i>Identificador de caso</i>		
<i>Edad</i>	numero	numérica
<i>Género</i>	1=H 2=M	1
<i>Hábito tabáquico</i>	1=Fumador 2=Exfumador 3=Nunca fumador 4=Sin dato	3

<i>Índice Paquetes año</i>	1=0 2=<45 3=>45 4=Sin dato	4
<i>Índice de Charlson</i>	0-13	numérica
<i>Una o más admisiones previas</i>	1= Si 2=No	2
<i>Índice de masa corporal</i>	1=19.5-24.99 2=<19.5 3=25-29.99 4= >29.99 5=Sin dato	5
<i>FEV1<50%</i>	1= Si 2=No 3=Sin dato	3
<i>Acidosis respiratoria en el ingreso</i>	1= Si 2=No	2
<i>Consolidación alveolar en Rx durante el ingreso</i>	1= Si 2=No	2
<i>Soporte ventilatorio durante el ingreso</i>	1=VMNI 2=VMI 3=Ambas 4=No	4
<i>Espirometría disponible</i>	1= Si 2=No	2
<i>Oxígeno domiciliario</i>	1=Si 2=No	2
<i>Soporte ventilatorio en casa</i>	1=Si 2=No	2
<i>Duración del ingreso por AEPOC</i>	Numérica	
<i>Mortalidad a 90 días del ingreso</i>	1=Si 2=No	2
<i>Reingreso a 90 días</i>	1=Si 2=No	2
DESENLACES		
<i>Mortalidad total durante el seguimiento</i>	0=Si 1=No	0
<i>Tiempo de seguimiento en días</i>	Número	
3.3.3 Nivel Territorio: **		
<i>Localidad</i>	Población y Código postal del hospital	
<i>Provincia</i>	Código numérico del INE asignado a cada provincia	

<i>Arsénico</i>	Media anual provincial para Arsénico (PM10)	Número	Valor mediano
<i>Benzo(a)Pireno</i>	Media anual provincial para Benzo(a)Pireno (PM10)	Número	Valor mediano
<i>Cadmio</i>	Media anual provincial para Cadmio (PM10)	Número	Valor mediano
<i>Níquel</i>	Media anual provincial para Níquel (PM10)	Número	Valor mediano
<i>Plomo</i>	Media anual provincial para Plomo (PM10)	Número	Valor mediano
<i>Micropartículas hasta 10 µm</i>	Media anual provincial para Partículas en suspensión entre 2.5 y 10µm	Número	Valor mediano
<i>Micropartículas hasta 2.5 µm</i>	Media anual provincial para Partículas en suspensión inferiores a 2.5 µm	Número	Valor mediano
<i>Benceno</i>	Media anual provincial para Benceno	Número	Valor mediano
<i>*Valor mediano obtenido de auditorías previas</i>			
<i>**Cálculo de valores medios anuales por tipo de macropartícula, entre 2008 y 2011, agrupados por provincia</i>			

3.4 Análisis estadístico

3.4.1 Revisión y garantía de calidad de los datos:

La información obtenida de las auditorías clínicas previas (AUDIPOC 2008 y ERS COPD AUDIT 2011), ofrece un relato del cuidado de los pacientes, realizado a través de sus historias clínicas.

La garantía de calidad de los datos obtenidos mediante auditoria clínica, se ha respaldado en una revisión cuidadosa en 3 niveles:

- A nivel de los hospitales participantes, el neumólogo responsable local de investigación ha verificado la calidad de la información aportada, y acompañado si fuera el caso al gestor local de información en el diligenciamiento de la misma.

- A nivel central, el equipo de investigación ha hecho descargas periódicas de la base de datos revisando su nivel de cumplimentación, identificando posibles deficiencias y erratas, y contactando -cuando fuera necesario- con los investigadores locales para una segunda verificación respecto de valores faltantes, valores extremos, inverosímiles e inconsistencias entre variables relacionadas, que podían poner en riesgo la validez del estudio, la robustez de los resultados, y que se consideró imprescindible mejorar.
- Adicionalmente se ha editado la base de datos de trabajo mediante dos procedimientos complementarios: La aplicación de técnicas de “*data cleaning*” para detectar errores inaccesibles al análisis visual, y una tercera revisión exhaustiva de los datos por neumólogos veteranos y expertos, para descartar datos inconsistentes del análisis

3.4.2 Definición de caso

Se consideraron casos a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de EPOC, que fueron ingresados por exacerbación de EPOC en alguno de los hospitales de la Red AUDIPOC, durante las temporadas de otoño-invierno de 2008 y 2011, que además disponían de información completa.

Esta cohorte, denominada CEPA (Cohorte española de EPOC avanzada), es la cohorte final sobre la que se apoyan los resultados del presente trabajo.

3.4.3. Preselección de variables

La selección de las variables, tuvo en cuenta criterios clínicos (importancia médica) y estadísticos (nivel y calidad de la información aportada, proporción de datos perdidos y asociación descrita con mortalidad en análisis previos).

La escogencia de las otras fuentes de información, siguió el criterio de priorización hacia fuentes primarias, con respaldo institucional, cuyos datos estén validados, disponibles y aporten información complementaria que pudiese enriquecer la información original aportada por la cohorte.

Los datos de la cohorte fueron enriquecidos con información de organización de recursos de los hospitales tratantes, y fuentes de datos externas con información complementaria sobre mortalidad a largo plazo (INDEF) y calidad del aire, como indicadores territoriales del contexto en el que se desarrolla el desenlace estudiado. La consulta al INDEF ha permitido contrastar y completar la información de mortalidad a 31 de Diciembre de 2015.

Otras fuentes de datos exploradas, siguiendo los criterios previamente descritos, fueron finalmente descartadas.

3.4.4 Análisis de la asociación bivariable con Mortalidad:

Todas las variables fueron evaluadas respecto de su significación estadística (valor P) en la diferencia de su distribución respecto del criterio de mortalidad intrahospitalaria, a 90 días, al año y a los 5 años.

3.4.5 Análisis multinivel de Mortalidad:

Agrupados los datos por hospital, y teniendo en cuenta los niveles de análisis hospital y paciente, se obtuvieron los valores IC (Índice de correlación intraclase) y MOR (mediana de OR) para el modelo de partida (vacío) y el final.

El índice de correlación intraclase, permite cuantificar el grado de acuerdo entre los valores para cada variable, es una medida de la dispersión o heterogeneidad de los datos dentro del modelo. El valor de la MOR o mediana de OR de cada clase/variable, obtenido para el modelo vacío y el modelo final, de manera análoga al IC, nos permite cuantificar el efecto del modelo explicativo sobre el riesgo de mortalidad. Ambos indicadores han sido evaluados en el modelo vacío y en el final con las variables explicativas finalmente retenidas por el modelo. Las variaciones en el valor del ICC y la MOR, permite cuantificar de forma objetiva el grado de variabilidad explicada por el modelo y su impacto global en términos de riesgo.

A continuación, a través de un procedimiento de selección hacia adelante se buscó el mejor ajuste introduciendo una a una cada variable preseleccionada y priorizada de acuerdo a su valor P.

3.4.6 Análisis de Supervivencia Cox:

Teniendo en cuenta los resultados previos, se seleccionaron para este análisis aquellas variables de las dimensiones pacientes, hospital y territorio, de acuerdo al criterio de relevancia clínica. Se efectuó un análisis bivariable para verificar su asociación a mortalidad a 5 años, usando como estadísticos el chi-cuadrado de independencia y log-Rank test. Se construyó un modelo de regresión multivariable de riesgos proporcionales (Cox) que incluía todas las variables seleccionadas, y se completó con la verificación de la constante de proporcionalidad de riesgos para cada variable. Finalmente se calcularon los coeficientes estandarizados para examinar la importancia relativa de cada una de las covariables finalmente retenidas en el modelo.

4. RESULTADOS

Los datos obtenidos de calidad de aire, fueron tratados de tal manera que expresaran adecuadamente el valor medio anual, obtenido del promedio diario informado por las estaciones de medición, y agrupado por año (entre los años 2008 y 2011), por localidad y provincia. Con el objetivo, que ofrezcan información complementaria sobre la exposición ambiental en torno al ingreso en el estudio, y evaluar su posible impacto en los desenlaces a mediano y largo plazo: Reingresos a 90 días, y Mortalidad a los 5 años.

Los contaminantes atmosféricos reportados por estas estaciones, sus valores internacionales de referencias y los años con información disponible se muestran en la Tabla 2

Tabla 2: Información oficial de contaminantes ambientales disponible						
NOMBRE	Abreviatura	Unidad	Valores de referencia en UE	Valores de referencia OMS 2006	Año reportado	Dato
PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN <2.5µM	PM2.5	µg/m3	Sin referencia	25 (>3veces/año)	2009, 2010 y 2011	Media diaria
PARTÍCULAS EN SUSPENSIÓN <10µM	PM10	µg/m3	50 (>35veces/año)	50 (>3veces/año)	2008, 2009, 2010 y 2012	Media diaria
ARSENICO (PM10)	As	ng/m3	6	Sin referencia	2008, 2009, 2010 y 2013	Media diaria
PLOMO (PM10)	Pb	µg/m3	0,5	0,5	2008, 2009, 2010 y 2014	Media diaria
BENZO(A)PIRENO (PM10)	BAP	ng/m3	1	0,12	2008, 2009, 2010 y 2015	Media diaria
CADMIO (PM10)	Cd	ng/m3	5	5	2008, 2009, 2010 y 2016	Media diaria
BENCENO	C6H6	µg/m3	5	1,7	2011	Media diaria
NÍQUEL (PM10)	NI	ng/m3	2	Sin referencia	2008, 2009, 2010 y 2016	Media diaria

En la tabla 3a se presenta la comparativa de las características generales demográficas, clínicas y de hospital de la cohorte total vs el subgrupo de localidades con datos completos de contaminantes atmosféricos. Los datos son presentados como frecuencia total y porcentaje, valor medio y desviación estándar, en función de la naturaleza de cada variable.

En general, estos resultados muestran similitudes en las distribuciones, diferencias sutiles en la mayoría de los parámetros y otras mas llamativas como una mayor proporción de episodios documentados de pH< 7.35, soporte ventilatorio durante el ingreso a expensas principalmente de la VMNI, y mayor complejidad de recursos e infraestructura de los hospitales del subgrupo con información de contaminantes atmosféricos.

Tabla 3a: Comparativa de los perfiles demográfico, clínico y del hospital: Cohorte total (142 hospitales y 10449 casos) vs. subgrupo de casos con datos completos de calidad de aire (18 hospitales/localidades y 982 casos)

Variable	Descripción	Perfil demográfico, clínico de la cohorte y características generales de hospital (142 hospitales)				Tabla 3b: Perfil demográfico, clínico de la cohorte, características del hospital (18 localidades/18 Hospitales)			
		Total (n=10449)	Fallecidos (n=1227)	No fallecidos (n=9222)	p	Total (n=982)	Fallecidos (n=145)	No fallecidos (n=837)	p
Edad	En años	73,07 (10,3)	76 (9)	73 (10)	<0,0001	71,7 (10,2)	74 (11)	71 (10)	0,008
Género	1=H	9059 (86,7%)	1091 (88,9%)	7968 (86,4%)	0,015	878 (89,4%)	126 (86,9%)	752 (89,8%)	0,287
	2=M	1390 (13,3%)	136 (11,1%)	1254 (13,6%)		104 (10,6%)	19 (13,1%)	85 (10,2%)	
Hábito tabáquico	0=Sin dato	995 (9,5%)	157 (12,8%)	838 (9,1%)	<0,0001	94 (9,6%)	17 (11,7%)	77 (9,2%)	0,242
	1=Fumador	2392 (22,9%)	181 (14,8%)	2211 (24%)		255 (26%)	29 (20%)	226 (27%)	
	2=Exfumador	6613 (63,3%)	830 (67,6%)	5783 (62,7%)		593 (60,4%)	91 (62,8%)	502 (60%)	
	3=Nunca fumador	449 (4,3%)	59 (4,8%)	390 (4,2%)		40 (4,1%)	8 (5,5%)	32 (3,8%)	
Índice Paquetes año	1=0	449 (4,3%)	59 (4,8%)	390 (4,2%)	<0,0001	40 (4,1%)	8 (5,5%)	32 (3,8%)	0,305
	2=<45	2774 (26,5%)	264 (21,5%)	2510 (27,2%)		184 (18,7%)	20 (13,8%)	164 (19,6%)	
	3=>45	3548 (34%)	406 (33,1%)	3142 (34,10%)		366 (37,3%)	59 (40,7%)	307 (36,7%)	
	4=Sin dato	3678 (35,2%)	498 (40,6%)	31,80 (34,5%)		392 (39,9%)	58 (40%)	334 (39,9%)	
Índice de Charlson	0-13	2,23 (1,8)	3 (2)	2 (2)	<0,0001	2,4 (1,9)	3 (2)	2 (2)	0,003
Una o más admisiones previas	1= Si	4421 (42,3%)	597 (48,7%)	3824 (41,5%)	<0,0001	350 (35,6%)	47 (32,4%)	303 (36,2%)	0,379
	2=No	6028 (57,7%)	630 (51,3%)	5398 (58,5%)		632 (64,4%)	98 (67,6%)	534 (63,8%)	
Índice de masa corporal	1=19.5-24.99	1173 (11,2%)	126 (10,3%)	1047 (11,4%)	<0,0001	75 (7,6%)	7 (4,8%)	68 (8,1%)	0,013
	2=<19.5	235 (2,2%)	35 (2,9%)	200 (2,2%)		19 (1,9%)	4 (2,8%)	15 (1,8%)	
	3=25-29.99	1707 (16,3%)	146 (11,9%)	1561 (16,9%)		110 (11,2%)	13 (9%)	97 (11,6%)	

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

	4= >29.99	1385 (13,3%)	101 (8,2%)	1284 (13,9%)		104 (10,6%)	6 (4,1%)	98 (11,7%)	
	5=Sin dato	5949 (56,9%)	819 (66,7%)	5130 (55,6%)		674 (68,6%)	115 (79,3%)	559 (66,8%)	
FEV1<50%	0=.	3627 (34,7%)	521 (42,5%)	3106 (33,70%)	<0,0001	459 (46,7%)	84 (57,9%)	375 (44,8%)	0,012
	1= Si	4433 (42,4%)	497 (40,5%)	3936 (42,7%)		361 (36,8%)	44 (30,3%)	317 (37,9%)	
	2=No	2389 (22,9%)	209 (17%)	2180 (23,6%)		162 (16,5%)	17 (11,7%)	145 (17,3%)	
Acidosis respiratoria en el ingreso	1= Si	1972 (18,9%)	331 (27%)	1641 (17,8%)	<0,0001 *	296 (30,1%)	55 (37,9%)	241 (28,8%)	0,027*
	2=No	8477 (81,1%)	896 (73%)	7581 (82,2%)		686 (69,9%)	90 (62,1%)	596 (71,2%)	
Consolidación alveolar en Rx de ingreso	1= Si	252 (2,4%)	33 (2,7%)	219 (2,4%)	0,5	26 (3%)	4 (2,8%)	25 (3%)	0,881
	0=No	10197 (97,6%)	1194 (97,3%)	9003 (97,6%)		953 (97%)	141 (97,2%)	812 (97%)	
Soporte ventilatorio durante el ingreso	1=VMNI	1165 (11,1%)	203 (16,5%)	962 (10,4%)	<0,0001	805 (82%)	101 (69,6%)	704 (84,1%)	<0,0001
	2=VMI	108 (1%)	31 (2,5%)	77 (0,8%)		161 (16,4%)	38 (26,2%)	123 (14,7%)	
	3=Ambas	20 (0,2%)	1 (0,1%)	10 (0,2%)		15 (1,5%)	5 (3,4%)	10 (1,2%)	
	4=Ninguno	9156 (87,6%)	992 (80,8%)	8164 (88,5%)		1 (0,1%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
Oxígeno domiciliario	1= Si	4407 (42,2%)	646 (37,8%)	3943 (42,8%)	<0,0001	439 (44,7%)	55 (37,9%)	384 (45,9%)	0,076
	2=No	6042 (57,8%)	763 (62,2%)	5279 (57,2%)		543 (55,3%)	90 (62,1%)	453 (54,1%)	
Soporte ventilatorio en casa	1= Si	690 (6,6%)	71 (5,8%)	619 (6,7%)	0,22	86 (8,8%)	10 (6,9%)	76 (9,1%)	0,39
	2=No	9759 (93,4%)	1156 (94,2%)	8603 (93,3%)		896 (91,2%)	135 (93,1%)	761 (90,9%)	
Duración media del ingreso por AEPOC En días		9,74 (7,6)	12 (10)	9 (7)	<0,0001	10,7 (7,5)	12 (9)	10 (7)	<0,0001
Mortalidad a 90 días del ingreso	1= Si	516 (4,9%)	516 (42,1%)			65 (6,6%)	65 (44,8%)		
Reingreso a 90 días	1= Si	3237 (31%)	418 (34,1%)	2819 (30,6%)	0,013	282 (28,7%)	46 (31,7%)	236 (28,2%)	0,386

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

	2=No	7212 (69%)	809 (65,9%)	6403 (69,4%)		700 (71,3%)	99 (68,3%)	601 (71,8%)	
Media de días de seguimiento		304,5 (417,6)	66 (147)	336 (431)	<0,0001	357,3 (467,9)	40 (70)	412 (485)	<0,000 1
Número de camas (Hosp)	<550	4729 (45,3%)	532 (43,4%)	4197 (45,5%)	0,155	191 (19,5%)	28 (19,3%)	163 (19,5%)	0,963
	>550	5720 (54,7%)	695 (56,6%)	5025 (54,5%)		791 (80,5%)	117 (80,7%)	674 (80,5%)	
Tamaño de hospital	Baja complejidad	2370 (22,7%)	280 (22,8%)	2090 (22,7%)	0,134	136 (13,8%)	22 (15,2%)	114 (13,6%)	0,539
	Mediana complejidad	3383 (32,4%)	368 (30%)	3015 (32,7%)		202 (20,6%)	25 (17,2%)	177 (21,1%)	
	Gran complejidad	4696 (44,9%)	579 (47,2%)	4117 (44,6%)		644 (65,6%)	98 (67,6%)	546 (65,2%)	
Población de referencia (hosp)	<300.000	4945 (47,3%)	560 (45,6%)	4385 (47,5%)	0,208	328 (33,4%)	55 (37,9%)	273 (32,6%)	0,21
	>300.000	5504 (52,7%)	667 (54,4%)	4837 (52,5%)		654 (66,6%)	90 (62,1%)	564 (67,4%)	
Hospital Universitario	1= Si	6914 (66,2%)	805 (65,6%)	6109 (66,2%)	0,658	612 (62,3%)	100 (69%)	512 (61,2%)	0,074
	2=No	3535 (33,8%)	422 (34,4%)	3113 (33,8%)		370 (37,7%)	45 (31%) (37,7%)	325 (38,8%)	
UCI disponible	1=si	9859 (94,4%)	1151 (93,8%)	8708 (94,4%)	0,376	982 (100%)	145 (100%)	837 (100%)	.
	2=No	590 (5,6%)	76 (6,2%)	514 (5,6%)					
Numero de neumólogos disponibles	<6	2473 (23,7%)	276 (22,5%)	2197 (23,8%)	0,303	89 (9,1%)	13 (9%) (9,1%)	76 (9,1%)	0,965
	>6	7976 (76,3%)	951 (77,5%)	7025 (76,2%)		893 (90,9%)	132 (91%)	761 (90,9%)	
Sala de neumología disponible (hosp)	1= Si	8702 (83,3%)	1004 (81,8%)	7698 (83,5%)	0,146	913 (93%)	134 (92,4%)	779 (93,1%)	0,775
	2=No	1747 (16,7%)	223 (18,2%)	1524 (16,5%)		69 (7%) (7,6%)	11 (7,6%)	58 (6,9%)	
Espirometría disponible (hosp)	1= Si	10449 (100%)	1227 (100%)	9222 (100%)	.	982 (100%)	145 (100%)	837 (100%)	.

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

VMNI disponible (hosp)	1= Si	6546 (62,6%)	804 (65,5%)	5742 (62,3%)	0,027	560 (57%)	90 (62,1%)	470 (56,2%)	0,184
	2=No	3903 (37,4%)	423 (34,5%)	3480 (37,7%)		422 (43%)	55 (37,9%)	367 (43,8%)	

*Más del 20% de las categorías de esta variable esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.

En la tabla 3b, se detallan las características generales y los niveles informados de calidad de aire, para el subgrupo de 18 localidades.

Tabla 3b: Perfil demográfico, clínico de la cohorte, características del hospital y exposición ambiental para el subgrupo con datos completos de calidad de aire (18 localidades, áreas de referencia geográfica de Hospital)					
Variable	Descripción	Total (n=982)	Fallecidos (n=145)	No fallecidos (n=837)	p
Edad	En años	71,7 (10,2)	74 (11)	71 (10)	0,008
Género	1=H	878 (89,4%)	126 (86,9%)	752 (89,8%)	0,287
	2=M	104 (10,6%)	19 (13,1%)	85 (10,2%)	
Hábito tabáquico	4=Sin dato	94 (9,6%)	17 (11,7%)	77 (9,2%)	0,242
	1=Fumador	255 (26%)	29 (20%)	226 (27%)	
	2=Exfumador	593 (60,4%)	91 (62,8%)	502 (60%)	
	3=Nunca fumador	40 (4,1%)	8 (5,5%)	32 (3,8%)	
Índice Paquetes año	1=0	40 (4,1%)	8 (5,5%)	32 (3,8%)	0,305
	2=<45	184 (18,7%)	20 (13,8%)	164 (19,6%)	
	3=>45	366 (37,3%)	59 (40,7%)	307 (36,7%)	
	4=Sin dato	392 (39,9%)	58 (40%)	334 (39,9%)	
Índice de Charlson	0-13	2,4 (1,9)	3 (2)	2 (2)	0,003
Una o más admisiones previas	1= Si	350 (35,6%)	47 (32,4%)	303 (36,2%)	0,379
	2=No	632 (64,4%)	98 (67,6%)	534 (63,8%)	
Índice de masa corporal	1=19.5-24.99	75 (7,6%)	7 (4,8%)	68 (8,1%)	0,013
	2=<19.5	19 (1,9%)	4 (2,8%)	15 (1,8%)	
	3=25-29.99	110 (11,2%)	13 (9%)	97 (11,6%)	
	4= >29.99	104 (10,6%)	6 (4,1%)	98 (11,7%)	
	5=Sin dato	674 (68,6%)	115 (79,3%)	559 (66,8%)	
FEV1<50%	0=Sin dato	459 (46,7%)	84 (57,9%)	375 (44,8%)	0,012
	1= Si	361 (36,8%)	44 (30,3%)	317 (37,9%)	
	2=No	162 (16,5%)	17 (11,7%)	145 (17,3%)	
PH<7.35 durante el ingreso	1= Si	296 (30,1%)	55 (37,9%)	241 (28,8%)	0,027*
	2=No	686 (69,9%)	90 (62,1%)	596 (71,2%)	
Consolidación alveolar en Rx durante el ingreso	1= Si	26 (3%)	4 (2,8%)	25 (3%)	0,881
	0=No	953 (97%)	141 (97,2%)	812 (97%)	
Soporte ventilatorio durante el ingreso	0= No	805 (82%)	101 (69,6%)	704 (84,1%)	<0,0001
	1=VMNI	161 (16,4%)	38 (26,2%)	123 (14,7%)	

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

	2=VMI	15 (1,5%)	5 (3,4%)	10 (1,2%)	
	3=Ambas	1 (0,1%)	1 (0,7%)	0 (0,0%)	
Oxígeno domiciliario	1= Si	439 (44,7%)	55 (37,9%)	384 (45,9%)	0,076
	2=No	543 (55,3%)	90 (62,1%)	453 (54,1%)	
Soporte ventilatorio en casa	1= Si	86 (8,8%)	10 (6,9%)	76 (9,1%)	0,39
	2=No	896 (91,2%)	135 (93,1%)	761 (90,9%)	
Duración media del ingreso por AEPOC En días		10,7 (7,5)	12 (9)	10 (7)	<0,0001
Mortalidad a 90 días del ingreso	1= Si	65 (6,6%)	65 (44,8%)		
Reingreso a 90 días	1= Si	282 (28,7%)	46 (31,7%)	236 (28,2%)	0,386
	2=No	700 (71,3%)	99 (68,3%)	601 (71,8%)	
Media de seguimiento en días		357,3 (467,9)	40 (70)	412 (485)	<0,0001
Número de camas (Hosp)	<550	191 (19,5%)	28 (19,3%)	163 (19,5%)	0,963
	>550	791 (80,5%)	117 (80,7%)	674 (80,5%)	
Tamaño de hospital	Baja complejidad	136 (13,8%)	22 (15,2%)	114 (13,6%)	0,539
	Mediana complejidad	202 (20,6%)	25 (17,2%)	177 (21,1%)	
	Gran complejidad	644 (65,6%)	98 (67,6%)	546 (65,2%)	
Población de referencia (hosp)	<300.000	328 (33,4%)	55 (37,9%)	273 (32,6%)	0,21
	>300.000	654 (66,6%)	90 (62,1%)	564 (67,4%)	
Hospital Universitario	1= Si	612 (62,3%)	100 (69%)	512 (61,2%)	0,074
	2=No	370 (37,7%)	45 (31%)	325 (38,8%)	
UCI disponible	1=si	982 (100%)	145 (100%)	837 (100%)	.
Número de neumólogos disponibles	<6	89 (9,1%)	13 (9%)	76 (9,1%)	0,965
	>6	893 (90,9%)	132 (91%)	761 (90,9%)	
Sala de neumología disponible (hosp)	1= Si	913 (93%)	134 (92,4%)	779 (93,1%)	0,775
	2=No	69 (7%)	11 (7,6%)	58 (6,9%)	
Espirometría disponible (hosp)	1= Si	982 (100%)	145 (100%)	837 (100%)	.
VMNI disponible (hosp)	1= Si	560 (57%)	90 (62,1%)	470 (56,2%)	0,184
	2=No	422 (43%)	55 (37,9%)	367 (43,8%)	
Media anual provincial para Arsénico (PM10)		0,81 (0,63)	0,89 (0,75)	0,79 (0,61)	0,001
Media anual provincial para Benzo(a)Pireno (PM10)		0,07 (0,03)	0,06 (0,03)	0,07 (0,03)	0,001
Media anual provincial para Cadmio (PM10)		0,42 (0,73)	0,39 (0,67)	0,43 (0,74)	0,001

Media anual provincial para Níquel (PM10)	6,14 (3,49)	6,60 (3,94)	6,05 (3,40)	0,001
Media anual provincial para Plomo (PM10)	0,32 (0,86)	0,27 (0,79)	0,33 (0,87)	0,001
Media anual provincial para Partículas en suspensión entre 2.5 y 10 μ	30,30 (3,80)	30,37 (3,90)	30,29 (3,78)	0,001
Media anual provincial para Partículas en suspensión inferiores a 2.5 μ	16,31 (1,56)	16,13 (1,33)	16,35 (1,60)	0,001
Media anual provincial para Benceno	0,69 (0,13)	0,69 (0,11)	0,69 (0,14)	0,001
*Más del 20% de las categorías de esta variable esperaban frecuencias de casilla inferiores a 5. Puede que los resultados de chi-cuadrado no sean válidos.				

El análisis de estos datos en el subgrupo de casos de los que fue posible recuperar información de contaminantes ambientales, nos ofrece información complementaria, sin perder de vista el hecho, de la selección no aleatoria de casos completos. Al margen del probable sesgo de selección hacia casos de mayor gravedad, las diferencias medias de los casos que finalmente fallecen, para todos los contaminantes atmosféricos estudiados, son significativamente diferentes respecto de los valores obtenidos en el subgrupo de los no fallecidos.

4.1. Análisis de supervivencia de riesgos proporcionales

Se realizaron 2 exploraciones de supervivencia a 5 años usando el modelo de riesgos proporcionales de Cox y el método de máxima verosimilitud de pasos hacia atrás ("*Back-Step Likelihood ratio*"):

- La primera, sobre la totalidad de la cohorte (10.449 casos) sin incluir las variables de calidad de aire.
- Una segunda, sobre el subgrupo de 982 pacientes de 18 localidades/hospitales, con datos completos de calidad de aire.

Teniendo en cuenta los resultados anteriores, el análisis de supervivencia de riesgos proporcionales (Cox) incluyó variables de las dimensiones pacientes, hospital y territorio (según el caso), de acuerdo al criterio de relevancia clínica y estadística.

Algunas variables como 'Paquetes año' fueron excluidas, dada su colinealidad con la variable 'hábito tabáquico', que fue finalmente preferida, dada su menor proporción de datos perdidos o no informados: 9.5 % de casos sin dato de hábito tabáquico frente al 35.2% de datos perdidos para paquetes año.

La variable identificadora de hospital, fue incluida también dentro de los análisis como representante del clúster específico de hospital.

De acuerdo con los resultados, presentados en la tabla 4a se documenta la persistencia del efecto protector del nivel hospital (hospitales universitarios, con sala de neumología), y algunas condiciones clínicas asociadas a la enfermedad del nivel paciente (condición de exfumador y

recibir soporte ventilatorio u oxigenoterapia en el domicilio). En contraste con el riesgo asociado a mayor mortalidad a largo plazo de la comorbilidad, y, el antecedente de ingresos previos, de duración prolongada, con soporte ventilatorio intrahospitalario.

Tabla 4a: Modelo 1 Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio
N=10449, excluidas las variables de calidad del aire

Variables	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Limites 95% de IC	
							Inferior	Superior
Duración del ingreso	0,013	0,003	24,98	1	0,000	1,013	1,008	1,018
Hospital universitario	-0,146	0,061	5,706	1	0,017	0,864	0,767	0,974
Disponibilidad de sala de neumología	-0,263	0,074	12,518	1	0,000	0,768	0,664	0,889
Edad	0,032	0,003	88,891	1	0,000	1,033	1,026	1,04
Hábito tabáquico			16,454	3	0,001			
Fumador	0,124	0,154	0,65	1	0,420	1,132	0,837	1,531
Exfumador	-0,325	0,157	4,297	1	0,038	0,722	0,531	0,982
Nunca fumador	-0,008	0,136	0,003	1	0,956	0,993	0,76	1,297
Índice de CHARLSON	0,184	0,013	195,514	1	0,000	1,202	1,171	1,233
Ingresos previos	0,139	0,06	5,344	1	0,021	1,149	1,021	1,293
BMI			45,816	4	0,000			
BMI=normal	0,562	0,111	25,67	1	0,000	1,755	1,412	2,181
BMI=bajo	0,469	0,135	12,065	1	0,001	1,598	1,227	2,083
BMI=sobrepeso	0,951	0,199	22,917	1	0,000	2,587	1,753	3,818
BMI=obesidad	0,164	0,13	1,599	1	0,206	1,179	0,914	1,521
FEV1_50%			17,791	2	0,000			
FEV1<50%	0,303	0,088	11,74	1	0,001	1,354	1,138	1,61
FEV1>50%	0,347	0,085	16,705	1	0,000	1,415	1,198	1,671
PH 7-35 al ingreso	0,431	0,075	33,325	1	0,000	1,539	1,329	1,781
Soporte ventilatorio al ingreso			84,674	3	0,000			
VMNI al ingreso	0,84	0,101	69,244	1	0,000	2,317	1,901	2,824
VMI al ingreso	1,024	0,193	28,124	1	0,000	2,783	1,907	4,063
VMI y VMNI al ingreso	-0,572	1,004	0,325	1	0,569	0,564	0,079	4,039
Oxigenoterapia en domicilio, al alta	-0,446	0,062	51,483	1	0,000	0,64	0,567	0,723

Soporte ventilatorio en domicilio, al alta	-0,775	0,143	29,361	1	0,000	0,461	0,348	0,61
Puntuación global del modelo								
-2 log de la verosimilitud	20647,16	<i>Chi-cuadrado</i>	759,148	gl	21	Sig.	0,000	

El BMI (Índice de masa corporal) y el FEV1%, parecen identificar a un subgrupo de paciente con gravedad (con un HR > 1), completamente evaluados, en los que la cuantificación del riesgo nutricional general y el compromiso funcional respiratorio no parecen afectar de forma diferente la mortalidad a largo plazo.

El segundo modelo de supervivencia presentado en la Tabla 4b, reduce el número total de casos, en función de las 18 localidades en las que se obtienen datos de calidad de aire. Como vimos en la Tabla 3a, las características generales de este subconjunto de datos son parecidas a las de la totalidad de la cohorte, y quizá por ese motivo sus resultados tienden a presentar un panorama similar al de la Tabla 4a, con más variables:

- El identificador unificado de hospital, se mantuvo asociado significativamente al desenlace, con un HR cercano a 1: 1.02 (IC 95% 1.01-1.03).
- El efecto protector de hospital se describe para hospitales universitarios, de mediana y baja complejidad y mayor población de referencia. Mientras, la disponibilidad de >6 neumólogos de guardia, y de VMNI como recurso, en el hospital, se asociaron a HR altos.
- A nivel del paciente, fueron factores protectores informar BMI normales o altos (incluyendo obesidad) y el recibir soporte ventilatorio en domicilio. Frente al valor del índice de Charlson y la necesidad de soporte ventilatorio durante el ingreso, que marcaron claramente un subgrupo de riesgo con HR elevados

Tabla 4b: Modelo 2 Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio
N=982 casos, incluye variables de calidad del aire

Variables	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Limites 95% de IC	
							Inferior	Superior
Identificador de hospital	0,02	0,005	17,227	1	0,0000	1,02	1,01	1,03
Camas totales	-3,504	0,839	17,426	1	0,0000	0,03	0,01	0,16
Tamaño de hospital			35,166	2	0,0000			
Baja complejidad	-2,682	1,083	6,133	1	0,0130	0,07	0,01	0,57
Mediana complejidad	-2,349	0,417	31,748	1	0,0000	0,10	0,04	0,22

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

Población de referencia (hosp)	-0,988	0,241	16,796	1	0,0000	0,37	0,23	0,60
Hospital Universitario	-3,322	0,641	26,877	1	0,0000	0,04	0,01	0,13
Numero neumólogos	3,888	0,636	37,352	1	0,0000	48,80	14,03	169,77
Disponibilidad de VMNI (Hosp)	1,029	0,33	9,695	1	0,0020	2,80	1,46	5,35
Índice de CHARLSON	0,162	0,041	15,341	1	0,0000	1,18	1,08	1,28
BMI			18,962	4	0,0010			
BMI Normal	-1,047	0,403	6,738	1	0,0090	0,35	0,16	0,77
BMI bajo	0,152	0,521	0,086	1	0,7700	1,17	0,42	3,23
BMI Sobrepeso	-0,727	0,322	5,088	1	0,0240	0,48	0,26	0,91
Obesidad	-1,648	0,486	11,487	1	0,0010	0,19	0,07	0,50
Soporte ventilatorio hospitalario			54,299	3	0,0000			
VMNI	1,271	0,225	32,021	1	0,0000	3,57	2,30	5,54
VMI	1,85	0,53	12,203	1	0,0000	6,36	2,25	17,97
Ambas	4,545	1,059	18,407	1	0,0000	94,14	11,81	750,66
Soporte ventilatorio en domicilio	-1,48	0,372	15,854	1	0,0000	0,23	0,11	0,47
Arsénico Media anual provincial	-4,476	1,214	13,598	1	0,0000	0,01	0,00	0,12
Cadmio Media anual provincial	45,261	12,089	14,018	1	0,0000	45333137 88901520 0000	232555 4903	88370022 50986900 00000000 000000
Plomo Media anual provincial	-38,076	10,063	14,316	1	0,0000	0,00	0,00	0,00
Puntuación global del modelo								
-2 log de la verosimilitud	1743,97	Chi-cuadrado	167,464	gl	20	Sig.	0,000	

Los resultados obtenidos por el modelo para los contaminantes atmosféricos evaluados, quizá expresan mejor el sesgo de selección de casos completos respecto de estos parámetros. Por lo que, encontrando asociación significativa con mortalidad, su HR es <1

Las tablas 5a y 5b, ofrecen la distribución de los valores, la tendencia central y el rango de datos para cada una de estas variables en la cohorte total de 10.440 y el subconjunto de 982 casos (aquellos, que informaban al mismo tiempo todos los parámetros de calidad de aire evaluados). En ella podemos comprobar valores medios y medianos (total y por años) mayores para el subgrupo de 18 localidades con datos completos, respecto del total de la muestra.

Tabla 5a. Distribución de los valores de contaminación del aire informados en el subgrupo de casos con datos completos

Media anual provincial N=982	N	Sin dato	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles	
								P25	P75
Arsénico 2008	982	0	0,99	0,72	0,89	0,51	6,00	0,65	1,17
Arsénico 2009	982	0	0,85	0,65	0,65	0,42	4,21	0,54	0,71
Arsénico 2010	982	0	0,71	0,56	0,55	0,30	3,59	0,56	0,71
Arsénico 2011	982	0	0,67	0,65	0,55	0,30	3,76	0,40	0,66
Arsénico Total	982	0	0,81	0,60	0,63	0,47	4,39	0,58	0,89
Benzo(a) Pireno 2008	982	0	0,07	0,06	0,05	0,02	0,23	0,06	0,07
Benzo(a) Pireno 2009	982	0	0,03	0,02	0,01	0,02	0,06	0,02	0,04
Benzo(a) Pireno 2010	982	0	0,09	0,07	0,05	0,06	0,22	0,07	0,08
Benzo(a) Pireno 2011	982	0	0,08	0,07	0,02	0,05	0,13	0,06	0,09
Benzo(a) Pireno Total	982	0	0,07	0,06	0,03	0,04	0,16	0,05	0,06
Cadmio 2008	982	0	0,25	0,14	0,25	0,09	0,88	0,09	0,22
Cadmio 2009	982	0	0,21	0,24	0,08	0,12	0,48	0,15	0,25
Cadmio 2010	982	0	0,68	0,09	1,51	0,04	4,82	0,08	0,26
Cadmio 2011	982	0	0,55	0,12	1,13	0,08	3,64	0,08	0,21
Cadmio Total	982	0	0,42	0,14	0,73	0,10	2,41	0,14	0,21
Níquel 2008	982	0	7,36	6,45	2,77	3,73	11,68	4,64	9,75
Níquel 2009	982	0	6,05	4,95	3,23	2,58	11,81	3,55	7,46
Níquel 2010	982	0	5,43	3,98	4,30	1,91	13,09	2,05	8,38
Níquel 2011	982	0	5,70	3,97	4,11	2,70	13,52	3,17	5,37
Níquel Total	982	0	6,14	4,96	3,49	2,85	12,53	3,27	7,74
Plomo 2008	982	0	0,01	0,01	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01
Plomo 2009	982	0	0,01	0,01	0,00	0,01	0,01	0,01	0,01
Plomo 2010	982	0	1,25	0,01	3,42	0,00	10,64	0,00	0,01
Plomo 2011	982	0	0,01	0,01	0,02	0,00	0,06	0,00	0,01
Plomo Total	982	0	0,32	0,01	0,86	0,00	2,68	0,00	0,01
Micro partículas <10 µ 2008	55	927	18,39	18,39	0,00	18,39	18,39	18,39	18,39
Micro partículas <10 µ 2009	982	0	33,30	32,92	6,03	20,05	40,76	28,08	40,16
Micro partículas <10 µ 2010	982	0	28,85	32,64	7,71	13,55	36,18	29,10	34,11
Micro partículas <10 µ 2011	982	0	29,06	29,00	5,54	21,46	40,86	23,18	32,92
Micro partículas <10 µ Total	982	0	30,30	29,91	3,80	23,81	35,73	28,40	33,47
Micro partículas <2.5 µ 2009	982	0	18,06	19,02	3,13	11,28	22,73	14,90	20,95
Micro partículas <2.5 µ 2010	982	0	16,09	15,79	1,42	14,89	21,00	15,05	16,62
Micro partículas <2.5 µ 2011	982	0	14,79	14,36	1,53	12,50	18,84	13,66	16,50
Micro partículas <2.5 µ Total	982	0	16,31	16,43	1,56	13,72	20,26	15,49	17,25
Benceno 2011	982	0	0,69	0,70	0,13	0,51	0,97	0,55	0,79
Benceno Total	982	0	0,69	0,70	0,13	0,51	0,97	0,55	0,79

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo,
después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

Tabla 5b. Distribución de los valores de contaminación del aire: totalidad de la cohorte

Media anual provincial N=10.449	N	Sin dato	Media	Mediana	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentiles	
								P25	P75
Arsénico 2008	6642	3809	0,84	0,84	0,60	0,03	6,00	0,42	0,97
Arsénico 2009	6659	3792	0,99	0,95	0,66	0,04	4,21	0,42	1,53
Arsénico 2010	7644	2807	0,80	0,57	0,54	0,13	3,59	0,32	1,47
Arsénico 2011	7984	2467	0,88	0,72	0,53	0,11	3,76	0,48	1,56
Arsénico Total	8833	1618	0,79	0,60	0,52	0,11	4,39	0,43	1,45
Benzo(a) Pireno 2008	5513	4938	0,08	0,06	0,05	0,02	0,26	0,06	0,08
Benzo(a) Pireno 2009	6070	4381	0,09	0,07	0,08	0,01	0,33	0,03	0,10
Benzo(a) Pireno 2010	6029	4422	0,12	0,09	0,05	0,06	0,46	0,09	0,18
Benzo(a) Pireno 2011	6563	3888	0,11	0,10	0,04	0,03	0,32	0,08	0,13
Benzo(a)Pireno Total	7613	2838	0,10	0,08	0,05	0,04	0,29	0,08	0,12
Cadmio 2008	6642	3809	0,42	0,42	0,42	0,01	1,59	0,12	0,43
Cadmio 2009	6659	3792	0,28	0,25	0,25	0,05	1,00	0,10	0,28
Cadmio 2010	7733	2718	0,34	0,26	0,61	0,03	4,82	0,08	0,30
Cadmio 2011	7984	2467	0,34	0,17	0,50	0,02	3,64	0,12	0,31
Cadmio Total	8833	1618	0,32	0,22	0,37	0,01	2,41	0,12	0,32
Níquel 2008	6642	3809	4,77	3,43	3,23	0,94	11,81	2,44	5,46
Níquel 2009	6659	3792	3,57	2,44	2,41	0,82	11,81	2,42	4,67
Níquel 2010	7733	2718	3,41	2,55	2,55	0,62	13,09	2,32	3,90
Níquel 2011	7984	2467	3,67	3,26	2,51	0,42	17,18	2,46	3,82
Níquel Total	8833	1618	3,70	2,83	2,34	0,59	12,53	2,48	4,44
Plomo 2008	7086	3365	0,02	0,01	0,02	0,00	0,07	0,01	0,01
Plomo 2009	7328	3123	0,02	0,01	0,02	0,00	0,12	0,01	0,02
Plomo 2010	7687	2764	0,18	0,01	1,29	0,00	10,64	0,00	0,03
Plomo 2011	7816	2635	0,01	0,01	0,01	0,00	0,06	0,00	0,02
Plomo Total	9109	1342	0,05	0,01	0,30	0,00	2,68	0,01	0,02
Micro partículas <10 µ 2008	3530	6921	21,94	19,54	8,43	7,60	35,54	17,17	27,54
Micro partículas <10 µ 2009	5145	5306	22,43	21,68	8,71	4,63	40,76	17,38	32,53
Micro partículas <10 µ 2010	5521	4930	19,81	18,44	6,75	7,69	36,18	15,43	26,35
Micro partículas <10 µ 2011	5876	4575	20,32	19,71	6,55	8,37	40,86	14,16	23,18
Micro partículas <10 µ Total	6057	4394	20,64	20,00	7,07	7,07	35,73	15,21	26,06
Micro partículas <2.5 µ 2009	7972	2479	13,12	13,53	3,12	5,17	22,73	11,38	14,84
Micro partículas <2.5 µ 2010	8239	2212	12,17	12,61	2,81	4,86	23,09	10,34	14,62
Micro partículas <2.5 µ 2011	8350	2101	12,39	12,33	2,84	4,87	22,40	11,21	13,61
Micro partículas <2.5µ Total	8603	1848	12,75	13,23	2,92	5,09	23,09	10,98	14,11
Benceno 2011	982	9469	0,69	0,70	0,13	0,52	0,97	0,55	0,79
Benceno Total	982	9469	0,69	0,70	0,13	0,52	0,97	0,55	0,79

Teniendo en cuenta lo anterior y buscando explicar mejor el efecto de las covariables sobre mortalidad a largo plazo, hemos probado un tercer modelo con la totalidad de la cohorte y basado en los siguientes supuestos:

- Los valores de contaminación se representan como categorías ordinales, y se incluye la opción sin datos como otro de los estratos a analizar.
- El criterio elegido para la agrupación de los estratos de análisis de los contaminantes, fue el valor mediano obtenido en estos datos, para cada uno de los contaminantes informados.
- Se han excluido las variables Índice de paquetes año y Níquel por ser colinealmente dependientes con otras categorías evaluadas previamente en otras variables: Índice paquetes años es colineal con Hábito tabáquico, y, Níquel y Cadmio con Arsénico)
- También se ha excluido del modelo final la variable Micro partículas <10 μ , por estar relacionada con la variable Micro partículas <2.5 μ y a favor esta última, basados en que la exposición a Micro partículas <2.5 μ , ha demostrado ampliamente en estudios toxicológicos previos publicados una asociación directa a daño pulmonar(209, 210)

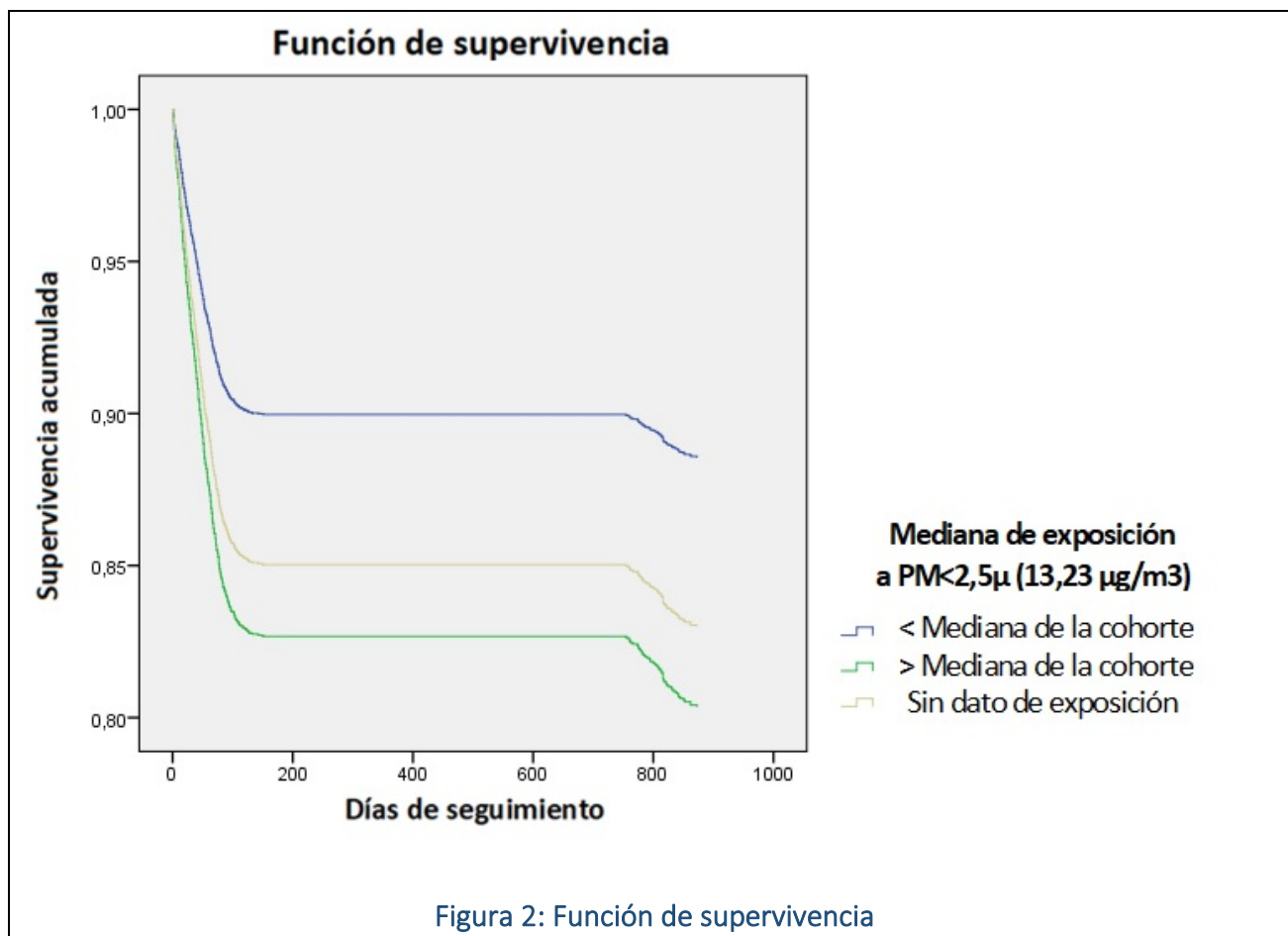
Los resultados de este nuevo análisis se presentan en la Tabla 6

Tabla 6: Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio N=10449 casos								
Variables	B	ET	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	Limites 95% de IC	
							Inferior	Superior
<i>lengthstay</i>	0,012	0,003	20,799	1,000	0,000	1,012	1,007	1,017
<i>hsize</i>			11,823	2		0,003		
<i>hsize=pequeño</i>	-0,195	0,087	5,077	1	0,024	0,822	0,694	0,975
<i>hsize Mediano</i>	-0,238	0,073	10,794	1	0,001	0,788	0,684	0,908
<i>huniv</i>	-0,139	0,072	3,723	1	0,054	0,870	0,755	1,002
<i>nresward</i>	-0,337	0,081	17,349	1	0,000	0,714	0,609	0,836
<i>NIMVall</i>	0,229	0,062	13,489	1	0,000	1,257	1,113	1,420
<i>age</i>	0,033	0,003	91,688	1	0,000	1,034	1,027	1,041
<i>smokstat</i>			14,188	3		0,003		
<i>smokstat=fumador</i>	0,085	0,154	0,305	1	0,581	1,089	0,805	1,474
<i>smokstat=Exfumador</i>	-0,324	0,157	4,255	1	0,039	0,723	0,531	0,984
<i>smokstat=Sin dato</i>	-0,021	0,137	0,024	1	0,877	0,979	0,749	1,280
<i>CHARLSON</i>	0,185	0,013	196,534	1	0,000	1,203	1,172	1,234
<i>padmission</i>	0,151	0,060	6,258	1	0,012	1,163	1,033	1,309
<i>BMI</i>			44,020	4		0,000		
<i>BMI=normal</i>	-0,080	0,103	0,611	1	0,434	0,923	0,755	1,129

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

BMI=Bajo	0,379	0,179	4,500	1	0,034	1,461	1,029	2,073
BMI Sobrepeso	-0,403	0,096	17,432	1	0,000	0,668	0,553	0,808
BMI Obesidad	-0,544	0,112	23,726	1	0,000	0,580	0,466	0,722
FEV1_50			21,538	2	0,000			
FEV1<50	0,071	0,074	0,928	1	0,335	1,074	0,929	1,241
FEV1>50	-0,318	0,089	12,839	1	0,000	0,728	0,612	0,866
PH 7-35	0,404	0,075	29,084	1	0,000	1,497	1,293	1,734
TIH_VST			93,797	3	0,000			
TIH_VST=VMNI	0,889	0,102	76,348	1	0,000	2,433	1,993	2,969
TIH_VST=VMI	1,088	0,194	31,528	1	0,000	2,968	2,030	4,338
TIH_VST=ambas	-0,583	1,005	0,337	1	0,562	0,558	0,078	3,999
TD_O2	-0,473	0,062	57,692	1	0,000	0,623	0,552	0,704
TD_HMV	-0,816	0,144	32,186	1	0,000	0,442	0,333	0,586
ExpAs 0-6			14,051	2	0,001			
ExpAs<0-6	-0,326	0,092	12,568	1	0,000	0,722	0,603	0,864
ExpAs>06	-0,149	0,088	2,885	1	0,089	0,862	0,725	1,023
ExpC6H6 0-70			23,104	2	0,000			
ExpC6H6<0-70	0,676	0,168	16,109	1	0,000	1,965	1,413	2,733
ExpC6H6>0,70	0,519	0,137	14,273	1	0,000	1,680	1,284	2,200
ExpPM251323			43,117	2	0,000			
ExpPM2-5 <13-23	-0,428	0,110	15,057	1	0,000	0,652	0,525	0,809
ExpPM2,5>13,23	0,160	0,082	3,758	1	0,053	1,173	0,998	1,379
Puntuación global del modelo								
-2 log de la verosimilitud	20580,40	<i>Chi-cuadrado</i>	813,03	gl	30	Sig.	0,000	

A continuación, se ilustra de forma comparativa las curvas de supervivencia de la cohorte en función del grado de exposición a Micro partículas < 2.5µ



4.2. Regresión logística de mortalidad, análisis de máxima verosimilitud de estimadores y capacidad discriminativa del modelo

Para explicar mejor el peso específico de cada componente en el modelo final de supervivencia obtenido, lo hemos reproducido en una regresión logística de mortalidad, incluyendo el cálculo de los coeficientes estandarizados para cada parámetro y la capacidad discriminativa de la curva ROC.

Las variables ordenadas en función de los coeficientes estandarizados, se ofrecen en la tabla 7

Tabla 7: Análisis de máxima verosimilitud de los estimadores

Parámetro/efecto	Estimador estandarizado	Pr > ChiSq	OR	Limites 95% de IC	
				Inferior	Superior
<i>Edad</i>	0,2007	<,0001	1,036	1,028	1,044
<i>VMI durante el ingreso</i>	0,1765	0,0059	3,439	2,147	5,509
<i>BMI Bajo</i>	0,1761	0,0002	1,549	1,045	2,297
<i>CHARLSON</i>	0,1688	<,0001	1,18	1,145	1,217

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

<i>VMNI durante el ingreso</i>	0,1678	0,0853	2,338	1,859	2,939
<i>Duración del ingreso</i>	0,1183	<,0001	1,029	1,022	1,035
<i>Ingresos previos</i>	0,0813	<,0001	1,348	1,184	1,535
<i>PH<7.35 durante el ingreso</i>	0,0721	<,0001	1,397	1,185	1,645
<i>FEV1<50%</i>	0,0678	0,0036	1,091	0,931	1,28
<i>PM <2.5μ (Exposición >13.23)</i>	0,0619	0,0027	1,047	0,877	1,25
<i>Benceno (Exposición a <0.70)</i>	0,0590	0,0353	1,887	1,309	2,72
<i>Disponibilidad de VMNI en el hospital</i>	0,0361	0,0495	1,145	1	1,311
<i>Benceno (Exposición a >0.70)</i>	0,0352	0,2169	1,662	1,235	2,236
<i>Sin dato de hábito tabáquico</i>	0,0268	0,1084	1,126	0,804	1,577
<i>Exfumador</i>	0,0200	0,2617	1,052	0,781	1,417
<i>Hospital de baja complejidad</i>	0,0127	0,6132	0,94	0,779	1,134
<i>Arsénico (Exposición a >0.6)</i>	0,0066	0,7149	0,895	0,741	1,08
<i>Atendido en Hospital universitario</i>	0,0040	0,8485	1,015	0,868	1,188
<i>BMI normal</i>	-0,0047	0,8943	0,848	0,681	1,056
<i>Disponibilidad de sala de neumología</i>	-0,0285	0,1176	0,871	0,732	1,036
<i>Fumador</i>	-0,0559	0,0101	0,802	0,572	1,125
<i>Hospital de mediana complejidad</i>	-0,0576	0,0131	0,81	0,694	0,945
<i>Arsénico (Exposición a <0.6)</i>	-0,0577	0,0029	0,761	0,626	0,924
<i>FEV1>50%</i>	-0,0800	0,0007	0,781	0,647	0,944
<i>PM <2.5μ (Exposición <13.23)</i>	-0,0904	0,0001	0,707	0,562	0,889
<i>Soporte ventilatorio en domicilio al alta</i>	-0,0942	<,0001	0,503	0,366	0,689
<i>Oxigenoterapia en domicilio al alta</i>	-0,1193	<,0001	0,645	0,565	0,738
<i>BMI Sobrepeso</i>	-0,1225	0,0007	0,639	0,522	0,783
<i>BMI Obesidad</i>	-0,1717	<,0001	0,555	0,439	0,702
<i>VMI y VMNI durante el ingreso</i>	-0,1814	0,2160	0,545	0,069	4,28

Este modelo logró discriminar mortalidad a largo plazo, con un área bajo la curva de 0.71 y un IC 95% entre 0.69-0.72.

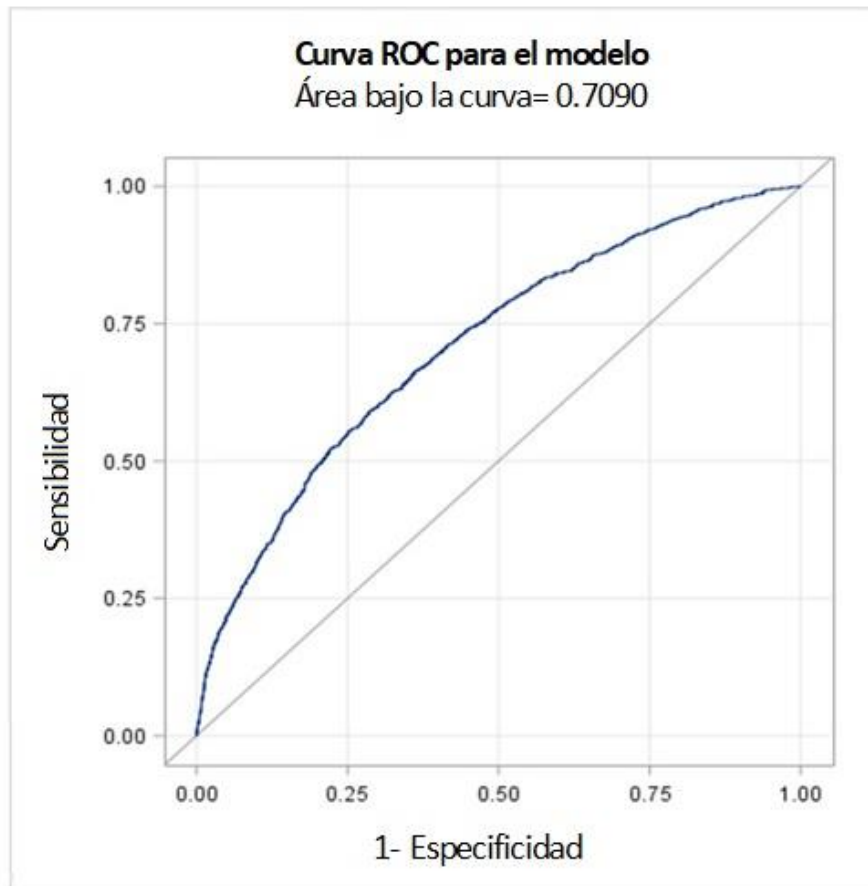


Figura 3: Curva ROC para el Modelo de mortalidad a largo plazo

5. DISCUSIÓN

5.1. Análisis contextual: El efecto Clúster hospital, el paciente con EPOC y la mortalidad a largo plazo

Este trabajo completa la evaluación del impacto del contexto de la EPOC a largo plazo, teniendo en cuenta el efecto clúster hospital. Para ello se ha seguido prospectivamente a una cohorte de pacientes luego de un ingreso por exacerbación de su EPOC (CEPA: Cohorte Española de EPOC Avanzado). El modelo de análisis ha incluido variables relacionadas con las dimensiones paciente (información clínica y demográfica del ingreso y los desenlaces a 90 días y hasta los 5 años posteriores), hospital (características y recursos del hospital donde es atendido cada paciente) y territorio (informes de niveles de contaminantes atmosféricos por localidad, durante los años en que se presenta el ingreso hospitalario y el periodo total de reclutamiento de la cohorte).

Los resultados previos obtenidos por la cohorte CEPA, sobre la que se construye el análisis de esta tesis doctoral, han permitido constatar que el perfil clínico asociado a mortalidad a corto y mediano plazo(1, 211), tiende a mantener su asociación significativa con mortalidad a largo plazo, y un perfil representado por un paciente de una media de 76 años, varón, exfumador pesado, polimórbido, exacerbador frecuente, con una función pulmonar disminuida, y, que en algunos casos requiere soporte ventilatorio.

El hecho que la media de seguimiento total a largo plazo de esta cohorte esté en los 304·5 días posteriores al ingreso hospitalario (marca temporal de inicio en este estudio), con un tiempo máximo de seguimiento alcanzado es de 7 años, y que casi la mitad de la mortalidad total de la cohorte se presentó en los primeros 90 días, refuerzan la idea del perfil de gravedad asociado a mortalidad, para estos pacientes.

Un estudio reciente(212) sobre las tendencias de uso de VMNI y VMI entre pacientes hospitalizados por AEPOC en España durante los años 2002- 2015, acompaña este argumento. En él, se describe un aumento en el uso del soporte ventilatorio durante los ingresos por AEPOC, el predominio de procedimientos no invasivos (VMNI) y su asociación significativa con la reducción de mortalidad a corto plazo. Cabe destacar también, que este trabajo listaba entre las limitaciones de sus resultados, dadas las características de anonimización de su fuente primaria de datos (CMBD o Conjunto mínimo básico de datos hospitalarios del ministerio de Salud Español): La falta de datos sobre tipo de hospital, y el seguimiento posterior de las intervenciones.

La construcción conjunta a partir de diferentes fuentes de datos, que he planteado en este trabajo, ha permitido que nuestro análisis de la cohorte CEPA, refleje el hecho de que 1 de cada 5 pacientes recibió soporte ventilatorio durante el ingreso, y describa otros elementos del contexto clínico y los desenlaces a corto y mediano plazo:

- 1 de cada 20 pacientes hospitalizados con AEPOC, recibió soporte ventilatorio al alta, en su domicilio (6·6%). Y a un 42·2% se le ha prescrito, al alta, oxígeno domiciliario.
- El reingreso a los 90 días se presentó en el 31% de los pacientes.
- La mortalidad a 90 días se correspondió con el 42·1% de la mortalidad total a 5 años.

- La duración del ingreso, el registrar un PH<7·35, el recibir soporte ventilatorio intrahospitalario o al alta (en domicilio), el requerir oxígeno domiciliario y el reingreso a 90 días del alta se asociaron significativamente con mortalidad a largo plazo.

Varios estudios previos han documentado asociación entre aspectos sociodemográficos contextuales, ambientales y las enfermedades respiratorias crónicas como la EPOC (210, 213, 214). Específicamente, estudios previos han vinculado los niveles de micro-partículas en suspensión, a exacerbaciones de la EPOC (209, 214).

Esta tesis doctoral, representa el efecto clúster de hospital a través de un indicador territorial, tradicionalmente asociado a enfermedad respiratoria: Calidad de aire. Y aporta información adicional respecto de la asociación significativa entre los valores medios anuales de micro partículas (al margen del rango permitido por los estándares internacionales) y la mortalidad a largo plazo en una cohorte multicéntrica española de pacientes con EPOC, luego de cursar con una exacerbación grave (es decir, que ha requerido hospitalización).

Las medias anuales de exposición a los 8 contaminantes atmosféricos (Ver tablas 2 y 3b) estudiados, se mantuvieron dentro de los estándares europeos y de la OMS establecidos. Sin embargo, a partir de nuestros datos hemos podido documentar:

- El efecto protector de exposiciones inferiores a la media para el Arsénico y PM< 2·5μ.
- Un HR superior a 1 para el Benceno independientemente del nivel de exposición, y tomando como referencia los casos sin datos de exposición informada (Ver tabla 6).

La ponderación del efecto o peso de la asociación a mortalidad de las covariables, a través de los coeficientes estandarizados obtenidos por el modelo de regresión logística (Ver tabla 7), alcanza un buen nivel de discriminación (AUC= 0·71) con un intervalo de confianza estrecho (IC 95% 0·69-0·72). Se destaca un perfil de riesgo que prioriza:

- Aspectos de la dimensión clínica del paciente, relacionados con su condición de salud: la edad, un BMI Bajo, el Índice de Charlson, antecedente de ingresos previos, registro de PH<7·35 durante el ingreso, FEV1<50% y hábito tabáquico.
- Aspectos de la dimensión clínica del paciente, relacionados con la atención recibida: la administración de soporte ventilatorio en el ingreso, duración del ingreso y prescripción de soporte ventilatorio u oxigenoterapia en domicilio
- Aspectos de la dimensión hospital: la disponibilidad de soporte ventilatorio, el tamaño del hospital, la condición de hospital universitario y la disponibilidad de sala de neumología.
- Aspectos relacionados con el territorio: Exposición a diferentes niveles de calidad de aire específicamente de valores medios superiores para PM< 2·5μ y Arsénico y cualquier nivel para el Benceno.

Comparando con los resultados del modelo de supervivencia (Ver tabla 6), los HR más elevados fueron obtenidos por la variable soporte ventilatorio durante el ingreso (dimensión paciente) y la exposición ambiental a benceno (Dimensión territorio), seguidos por el PH<7·35, un BMI bajo (dimensión paciente), y la disponibilidad de soporte ventilatorio en el hospital (dimensión hospital), incluso por encima del Charlson (Dimensión paciente), la exposición a PM< 2·5μ (Dimensión territorio), el hábito tabáquico y la FEV1<50% (Dimensión paciente)

Estos resultados, confirman que el efecto clúster hospital, identificado en nuestros trabajos previos(1, 162, 215, 216), se sigue manteniendo después de 5 años como determinante de mortalidad, trasciende a la capacidad instalada o los recursos hospitalarios disponibles y podría definirse como el resultado de la interacción entre el contexto local de exposición, la organización y recursos hospitalarios locales y el perfil epidemiológico de los pacientes atendidos.

5.2. Tratamiento y modelado de los datos

Dado lo ambicioso de los objetivos frente a las limitaciones y la disponibilidad de recursos, son varios los retos metodológicos y estadísticos, que ha implicado el análisis e interpretación de estos resultados:

5.2.1. Complejidad: Una base de datos con gran cantidad de datos de pacientes (10.449 registros y 135 parámetros o variables), que aun después de ser recogida de forma normalizada en cada hospital, del tratamiento de calidad, la revisión y validación de parámetros extremos o datos inconsistentes con los responsables locales de investigación, y sobre todo al ser enriquecida con otras fuentes de datos externas como el Índice nacional de Defunciones y el portal de datos de Calidad de aire del Gobierno de España, presenta una distribución no aleatoria de datos perdidos en varios parámetros.

Esto hizo por ejemplo, que del total de 10.449 casos, solo 982 (menos del 10%) informaron datos completos de calidad de aire. Como se describió previamente en los resultados, el análisis de la información con datos completo, introdujo un sesgo de selección hacia los casos más graves, con mayor exposición a contaminantes ambientales y reprodujo resultados contra intuitivos para algunas variables, ejemplificando lo que se ha descrito en la literatura previamente como Falacia o paradoja de Berkson.

Para responder a esta dificultad, hemos tenido que ceder, una vez más, a la tendencia a preferir los datos numéricos originales frente a las agrupaciones ordinales o cualitativas. En estudios previos, así lo hicimos con variables como el FEV1%, o el BMI, que siempre mantuvieron (por múltiples razones) algún grado de datos perdidos. Dada su relevancia clínica, descartada la posibilidad de imputación y considerando el sesgo de selección que introducían al modelo al ser introducidas en su formato numérico original, han sido categorizadas de forma ordinal, de acuerdo al valor mediano de su distribución numérica y considerando como una de sus categorías de análisis, la de datos perdidos.

Los datos de calidad de aire fueron entonces transformados de una variable originalmente numérica a otra ordinal con 3 estratos: > mediana de la distribución, <mediana de la distribución y sin dato. Estas nuevas variables categóricas, permitieron que el modelo aceptada la totalidad de los casos y expresara sus resultados, de forma más consistente, a partir de la mayor cantidad de información disponible.

5.2.2. Interoperabilidad: Luego de elegida la idoneidad de la información aportada por cada una de las fuentes de datos estudiadas, la identificación de los conectores más

idóneos entre bases de datos de diferentes fuentes (INDEF, Gobierno de España), ha sido un criterio adicional; que ha requerido otro nivel más en la edición y preparación de las bases originales, sin el cual, no hubiera sido posible el enriquecimiento y el aporte de valor agregado.

La información clínica estaba recogida bajo la unidad de análisis paciente, igual que la mortalidad en el INDEF; la información de recursos y organización de hospitales por hospital y los datos de calidad de aire por localidad, y en el caso de calidad de aire, específicamente por la dirección y localización de la estación de control que informaba cada valor. Para poder integrar todas estas fuentes en un mismo modelo de análisis ha sido necesario identificar los conectores o categorías de vinculación que mayor idoneidad, las cuales no siempre eran informadas originalmente en cada base y debieron ser construidas de forma normalizada y meticulosa.

La información de calidad de aire, fue agrupada por localidad y vinculada por localidad, de acuerdo al código postal del recinto hospitalario y el código postal de la estación de medición más cercana a cada hospital. La variable de conexión entre estas bases fue la variable Localidad, creada *Ad hoc* específicamente con este fin.

Los datos clínicos y de mortalidad a largo plazo, fueron conectados de forma agregada con los datos de hospital a través de la variable ID_Unif creada *Ad hoc*, específicamente con este fin.

5.2.3. Preparación de los datos para el modelado: Hace referencia al tratamiento previo de los datos en crudo, de la información obtenida en cada variable, para que expresaran su efecto real. Tiene en cuenta la definición operacional de cada atributo, sus opciones de respuesta, la identificación y normalización de conectores entre las diferentes bases y fuentes de datos (BBDD Paciente, BBDD Hospital, INDEF y Reporte oficial Español de datos de Calidad de aire) y el requerimiento de cada uno de los modelos explicativos usados para explorar el efecto de las covariables estudiadas en la mortalidad a largo plazo.

5.3. Limitaciones:

Este trabajo pretende ser una primera aproximación teórica, metodológica y práctica, para el estudio sistémico de una enfermedad crónica, de forma prospectiva, usando bases de datos clínicas, enriquecidas con otras fuentes de datos, con el objetivo de aportar valor agregado a los análisis tradicionales y soportar la toma de decisiones sanitarias. Dado este ambicioso objetivo, las limitaciones que no han podido ser solventadas en este estudio son:

- La no disponibilidad de datos interoperables y actualizados entre las diferentes fuentes oficiales de información, no solo alarga el proceso de análisis a expensas del tratamiento y edición de los datos, sino que favorece el que se encuentren algunos valores no informados o informados de forma incompleta para algunas categorías.
- Las restricciones de confidencialidad que han impedido seguir activamente una cohorte tan grande de pacientes, por lo que es posible algún grado de sub-registro respecto de la mortalidad más allá del año.

- Los efectos de la exposición a micro partículas, no pudo ser evaluado para la totalidad de la cohorte, dado que los datos disponibles solo aportan información completa para 18 localidades (12.67% de los Hospitales), y 982 casos (9.3% del total de pacientes), sin embargo los resultados que hemos obtenido son similares a los obtenidos en estudios previos no multicéntricos (209, 210).

6. CONCLUSIONES

6.1. El conocimiento generado a lo largo de estos años, nos permite una visión holística de la enfermedad, respaldados en la experiencia adquirida y trabajos de investigación actualmente en marcha para estudiar el impacto del contexto en la salud y los desenlaces tomando como modelo, a los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica.

6.2. El presente trabajo, además de confirmar la persistencia del efecto clúster hospital a largo plazo, lo describe como acompañante de los determinantes clínicos de enfermedad, asociados a mortalidad; y resultado del efecto conjunto de la interacción de factores del contexto espacio/temporal externo al individuo (dimensiones hospital y territorio), que además de la atención sanitaria recibida, afectan la mortalidad a largo plazo y configuran lo que hemos llamado en nuestros trabajos previos efecto clúster hospital:

El modelo de supervivencia, obtuvo HR más elevados para la variable soporte ventilatorio durante el ingreso (VMI Hazard Ratio=3 y VMNI Hazard Ratio=2·43) y exposición ambiental a benceno (Hazard Ratio 2- 1·7), seguidos por el PH<7·35, un BMI bajo (ambos Hazard Ratios=1·5), y la disponibilidad de soporte ventilatorio en el hospital (HR=1·3), incluso por encima del Charlson (Hazard Ratio=1·2). Mientras que se documentó el efecto protector de la exposición a valores inferiores al mediano para PM_{2·5}, la condición de exfumador (ambos Hazard Ratio=0·5) y la FEV1>50% (Hazard Ratio=0·7)

6.3. Otro de los aportes de este trabajo, es la consolidación de una metodología de análisis sistemático y estructurado para la aplicación de analíticas avanzadas en bases de datos complejas (por el volumen de información contenida, y por la variedad de fuentes de datos empleadas), que permita el análisis contextual de la información y la obtención de mayores valores agregados.

7. NECESIDADES IDENTIFICADAS E INICIATIVAS ACTUALMENTE EN MARCHA DERIVADAS DE ESTA TESIS DOCTORAL

7.1 Proyectos RVA (Respiratory Visual Analytics) y Bigdata Healthy

7.1.1. Necesidad de integrar herramientas analíticas avanzadas y de BigData, en el contexto Epidemiológico y Sanitario

El ejercicio de la medicina, implica la observación detenida del comportamiento de los pacientes y el registro continuado de los cambios con fines analíticos y de seguimiento. La información producida se ha coleccionado en diferentes formatos. La irrupción de la tecnología y la informática, ha favorecido su accesibilidad, normalización y reutilización.

El método tradicional de revisión, selección y extracción de información inicialmente en papel y poco a poco de forma más informatizada, ha facilitado la gestión y tratamiento de estos datos para la reflexión científica y la producción de nuevo conocimiento. Adicionalmente, con la informatización de los registros sanitarios, se ha facilitado la comunicación intra-institucional de los diferentes servicios implicados en la asistencia de los pacientes.

A pesar de ello, los sistemas informáticos desarrollados no tuvieron en cuenta, en la mayoría de los casos, ni la escalabilidad, ni la interoperabilidad, limitando su uso al objetivo primario con el que fueron creados (almacenamiento, no analítico). Grandes volúmenes de información, en diferentes formatos han dificultado su aprovechamiento a corto plazo, con las tecnologías analíticas tradicionales.

Con el avance de los métodos computacionales, los modelos matemáticos y la digitalización de la información, la cantidad y variedad de información disponible para ser analizada, para la toma de decisiones médicas y sanitarias, por lo que se exige no sólo un cambio de paradigma de pensamiento, también la tecnología debe adecuarse a los requerimientos particulares del sector sanitario:

- Fiabilidad y la calidad de la información, y
- Garantía de seguridad y protección de datos personales
- Aprovechamiento y aplicación del conocimiento generado a partir de los datos, en beneficio de los pacientes.

Los cambios organizativos, políticos y sanitarios, la demanda creciente de pacientes con patologías respiratorias, el cambio climático, la calidad del aire y un escenario de crisis económica prolongada, se constituyen en fuentes de datos crecientes, con potencial de ser aprovechadas, analizadas y rápidamente trasladadas a la práctica clínica, en la identificación e intervención de las medidas necesarias para:

- Mejorar la calidad asistencial y científica, lograr un mejor impacto y apoyar la toma de decisiones respecto de la solución más adecuada para cada problema.
- El aprovechamiento secundario, el análisis de tendencias, estudios de consumo de servicios sanitarios, la evaluación del impacto de las intervenciones en la salud global de

los pacientes, la respuesta a preguntas científicas derivadas de la asistencia y la evaluación continuada del funcionamiento del servicio de neumología.

En pocas oportunidades (a pesar de que el avance tecnológico hace que la mayoría de ellos se encuentren informatizados), los registros médicos sanitarios:

- Se integran dentro de una aproximación sistemática y continuada paralela a la práctica clínica, capaz de interactuar con información recogida en otros registros oficiales (Registro nacional de defunciones), otras fuentes no sanitarias (infraestructura y organización de hospitales, registro nacional de defunciones), extra-hospitalarias (percepción de salud y calidad de vida desde la perspectiva de pacientes y familia, condiciones geográficas, ambientales y climatológicas, acceso y tipos de servicios sanitarios disponibles localmente, entre otras), etc.
- Constituyen un proceso de reflexión y evaluación continuada de indicadores.
- Responden a preguntas surgidas de la interacción clínica en médicos, pacientes o gestores sanitarios
- Ofrecen soporte para la toma de decisiones en función del perfil de usuario/beneficiario del sistema: Médico, Paciente o Gestor

7.1.2. Desarrollos análogos nacionales o internacionales.

La explotación secundaria de grandes bases de datos a nivel empresarial está muy desarrollada desde hace más de 20 años, contando con herramientas potentes que identifican perfiles específicos de clientes, principal objetivo de las decisiones empresariales.

Desde 2003 Estados Unidos, China, Reino Unido y Alemania, han liderado la investigación y desarrollo en el análisis masivo de bases sanitarias de datos, aportando la mayor contribución de literatura científica asociada a Bigdata aplicado al cuidado de la salud. Bates en 2014 (217), describe 6 casos de oportunidad para la aplicación de herramientas de BigData en la mejora de atención sanitaria y el control del gasto sanitario. Schaeffer (218), concluyó que la adopción, implementación y utilización de estas tecnologías de explotación secundaria y minería de datos en hospitales norteamericanos, tiene un efecto positivo y profundo para los proveedores de atención de salud, sin embargo debe superar aun algunos obstáculos relacionados con la disponibilidad, calidad, tratamiento, validación, seguridad y legislación.

Hay pocos desarrollos publicados relacionados con análisis masivo de datos en pacientes con enfermedad respiratoria(219): Toews en 2015(219), basándose en el estudio de 19.000 imágenes de 10.000 pacientes, propuso un algoritmo que permite el diagnóstico imagenológico de la EPOC con un 89% de exactitud. Un estudio griego(220) publicado en Mayo de 2016, empleando herramientas de minería de datos, describió el patrón de prescripción de medicamentos de 174.357 pacientes con EPOC durante el primer y último trimestre de 2012, a partir de bases de datos centralizadas, estructuradas e informatizadas previamente. Hasta la fecha, en España, el Hospital la Fe de Valencia, es pionero en la implementación de herramientas de análisis masivo de

datos de gestión sanitaria, la exploración visual de datos y la implantación de modelos predictivos en pacientes crónicos(221). Se han conocido también varias iniciativas más clínicas en marcha en País Vasco y Cataluña con el apoyo de los gobiernos local y regional

Actualmente, los puntos o fotos críticos de investigación, en el manejo masivo de datos sanitarios, se concentran principalmente en tres ejes: el perfil clínico del paciente, el desarrollo técnico de herramientas y otras dimensiones del servicio prestado(219):

En muy pocas oportunidades, los registro médicos/sanitarios:

- Se integran dentro de una aproximación sistemática y continuada, paralela a la práctica clínica, capaz de interactuar con información recogida en otros registros oficiales (INE, INDEF, etc.), otras fuentes de datos no clínicas (Infraestructura y organización de hospitales, Análisis económicos de la OECD), referidas a contextos extra-hospitalarios (percepción de salud y calidad de vida desde la perspectiva de pacientes y familia, condiciones geográficas, ambientales y climatológicas, acceso y tipos de servicios sanitarios disponibles localmente, entre otras), etc.
- Constituyen un proceso de reflexión y evaluación continuada de indicadores sanitarios.
- Responden a preguntas surgidas de la interacción clínica de médicos, pacientes o gestores sanitarios
- Ofrecen soporte para la toma de decisiones en función del perfil de usuario/beneficiario del sistema: Medico, Paciente o Gestor

[En el año 2015, el Hospital 12 de Octubre finalizó el proyecto de implantación de la historia clínica electrónica](#), integrando un módulo de gestión de pacientes. Con este desarrollo, se ha facilitado la comunicación intra-institucional de los diferentes servicios implicados en la asistencia de los pacientes; pero no fueron anticipadas las necesidades y posibilidades de valorización, enriquecimiento y aprovechamiento secundario de los datos almacenados. Actualmente, está en marcha, la puesta a punto de los requerimientos técnicos y de infraestructura, para que aprovechando los recursos ya disponibles, avanzar hacia este cambio de paradigma.

7.1.3. Contexto clínico específico de la EPOC

La Enfermedad pulmonar Obstructiva crónica, es quizá de las enfermedades que más ponen a prueba la comunicación e interoperabilidad de los sistemas sanitarios: Dada su complejidad y variabilidad clínica, la toma de decisiones sanitarias, encuentra de forma crítica el disponer de información histórica de antecedentes médicos, exámenes, procedimientos, interconsultas, conceptos emitidos por diferentes profesionales (registros médicos y de enfermería) y especialidades médicas (porque se asocia frecuentemente a comorbilidad).

Todo esto hace, que a pesar de ser una enfermedad pulmonar, rara vez es atendida solo por un neumólogo, y suele recogerse a lo largo de la historia natural de la enfermedad gran cantidad de información susceptible de ser analizada.

El paciente frecuentador, es decir aquel que demanda más frecuentemente de asistencia sanitaria, y que además padece EPOC, multiplica por definición, las fuentes de información. El uso de estas tecnologías, podrían favorecer el aprovechamiento de estos datos en su correcta caracterización o perfilado, a través de enfoques analíticos predictivos avanzados, que permitan hacer una mejor gestión de recursos y contribuir directamente en la mejorar la calidad asistencial y científica, un mejor impacto e incluso la solución adecuada más personalizada a sus padecimientos.

7.1.4. Contexto tecnológico: Evolución de la Tecnología y Big Data en el sector sanitario

El desarrollo tecnológico, la normalización de los registros electrónicos de datos sanitarios, la gran cantidad de datos generada por las ciencias médicas, la genética, las ciencias ómicas y otras fuentes de datos de diferentes formatos; sumado al éxito de la aplicación de soluciones Bigdata en otros sectores (Banca y Retail), han favorecido el interés creciente en la aplicabilidad de estos desarrollos, para la toma de decisiones sanitarias(222), en el contexto sanitario mundial y español:

- Hasta 2020 [PubMed](#) registra 2.282 publicaciones médicas relacionadas con BigData y salud, y casi un 5% del total de publicaciones relacionadas con la salud para lo que llevamos de 2.020 (4`542.748), 25 más que en el 2.019.
- El repositorio Español de datos en abierto [datos.gob](#) documenta una [tendencia creciente de uso](#) y disponibilidad de nuevos conjuntos de datos, [actualmente](#) (25/01/2020, 13:11H CES) cuenta con 299 conjuntos de datos en abierto (39 con temática sanitaria, 8 de ellos en Madrid), 395 aplicaciones y 76 empresas reutilizadoras
- Herramientas tecnológicas en código abierto y software libre (223) (Free/Libre and Open Source Software (FLOSS)) en el contexto del uso secundario de los datos del paciente para habilitar los Sistemas de salud de aprendizaje (Learning Health Systems (LHSs)).
- Se estima que hay cerca de 50.000 millones de dispositivos electrónicos conectados en el mundo y que el volumen de datos generados en el sector de la salud crezca a un ritmo del 48% anual

7.1.5. Contexto científico:

A pesar del incremento en las publicaciones relacionadas con aplicaciones del concepto BigData y salud, hay relativamente pocos, desarrollos analíticos publicados, relacionados con análisis masivo de datos en cohortes clínicas, de pacientes (219, 224).

7.1.5.1. Iniciativas Españolas relacionadas con el concepto de Big Data sanitario destacables en la actualidad

- [Plataforma BigData del Hospital La Fe de Valencia](#): A pesar, que varios grupos de investigación utilizan herramientas bioinformáticas, y análisis avanzado, se limitan a su área temática (Genética, Cáncer, etc.) y no existe una verdadero eje vertebrador respaldado por la gerencia del hospital que permita la reutilización más allá de las área temáticas que las lideran.

- [Savana](#): Primer motor lingüístico médico en español capaz de reutilizar el texto libre de registros electrónicos y transformarlo en [información aprovechable](#)

7.1.5.2. Otras Iniciativas Europeas relacionadas

- [EIT Health](#): Es una plataforma colaborativa que favorece la interacción entre Educación, Investigación y Empresa para el desarrollo de iniciativas innovadoras con impacto sanitario.
- [BigMedilytics](#): El proyecto BigMedilytics es una iniciativa que se origina en la Big Data Value Association (BDVA), está formado por un consorcio de 35 entidades liderado por Philips, en el que participan proveedores de atención médica, empresas de tecnología, farmacias, institutos de investigación y universidades de 12 países diferentes. Su objetivo es mejorar los resultados de los pacientes y aumentar la productividad en el sector de la salud mediante la aplicación de tecnologías de Big data a conjuntos de datos complejos al tiempo que garantiza la seguridad y la privacidad de los datos personales.
- [InSite](#): Es una plataforma liderada por la industria farmacéutica, que permite la reutilización confiable de datos de registros médicos electrónicos (EHR) para la investigación. InSite facilita la colaboración entre médicos e investigadores y tiene como objetivo maximizar el resultado de la investigación clínica a través de nuevas tecnologías. Ha surgido de la colaboración de la Iniciativa de Medicamentos Innovadores EHR4CR apoyada por AMGEN Astra Zeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, ICON, Jassen, Roche y Sanofi

Actualmente, los puntos o focos críticos de investigación, en el manejo masivo de datos sanitarios, se concentran principalmente en tres dimensiones(219):

- El perfil clínico del paciente.
- El desarrollo técnico de las herramientas (por ejemplo, la minería de datos y los sistemas de soporte para la toma de decisiones)
- Otros aspectos del servicio prestado.
 - Sociales: Expectativas y participación ciudadana(225), legislación y [protección de datos](#)
 - Económicos: Los servicios hospitalarios y especializados representa el 62,1% del total del [gasto público sanitario consolidado para el año 2017](#) (68.483 millones €). La media anual de crecimiento del gasto sanitario público Español en el quinquenio 2013-2017 fue de un 2,6% mientras el incremento medio del PIB fue del 3,3 %. La introducción de tecnologías Bigdata podrían reducir esta velocidad de crecimiento, aportando datos en tiempo real, para la optimización de recursos y procedimientos.

7.1.6. Contexto económico:

En 2017, se estimó el [Gasto sanitario público consolidado en España](#) por servicios Hospitalarios y Especializados, en 42.533 millones €. Adicionalmente la obligación presupuestaria del Hospital 12 de Octubre en 2017, excluyendo los gastos de personal y la inversión de activos, para el mismo año fue de 199.588.039,95 €.

7.1.7. Proyecto RVA:

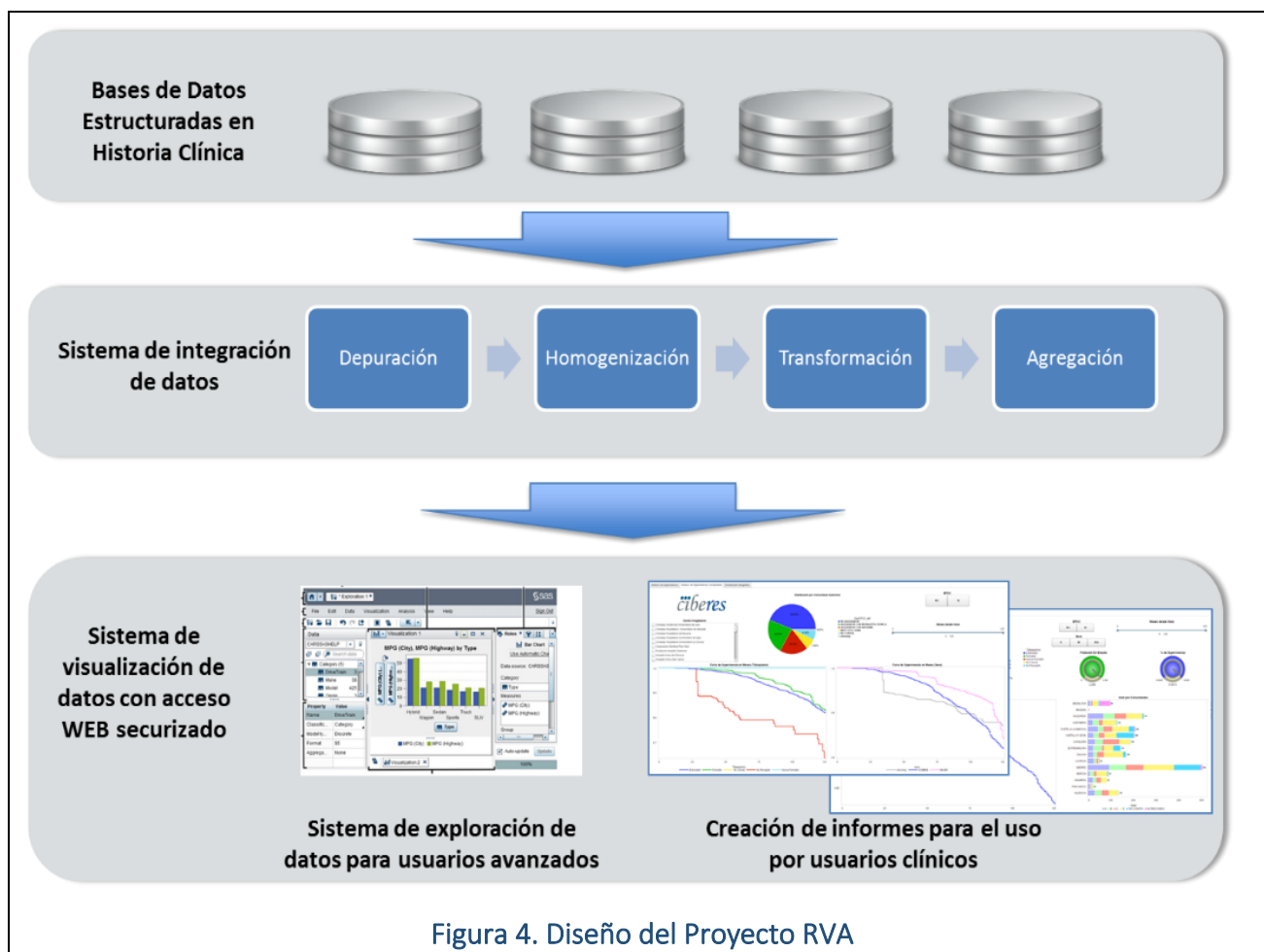
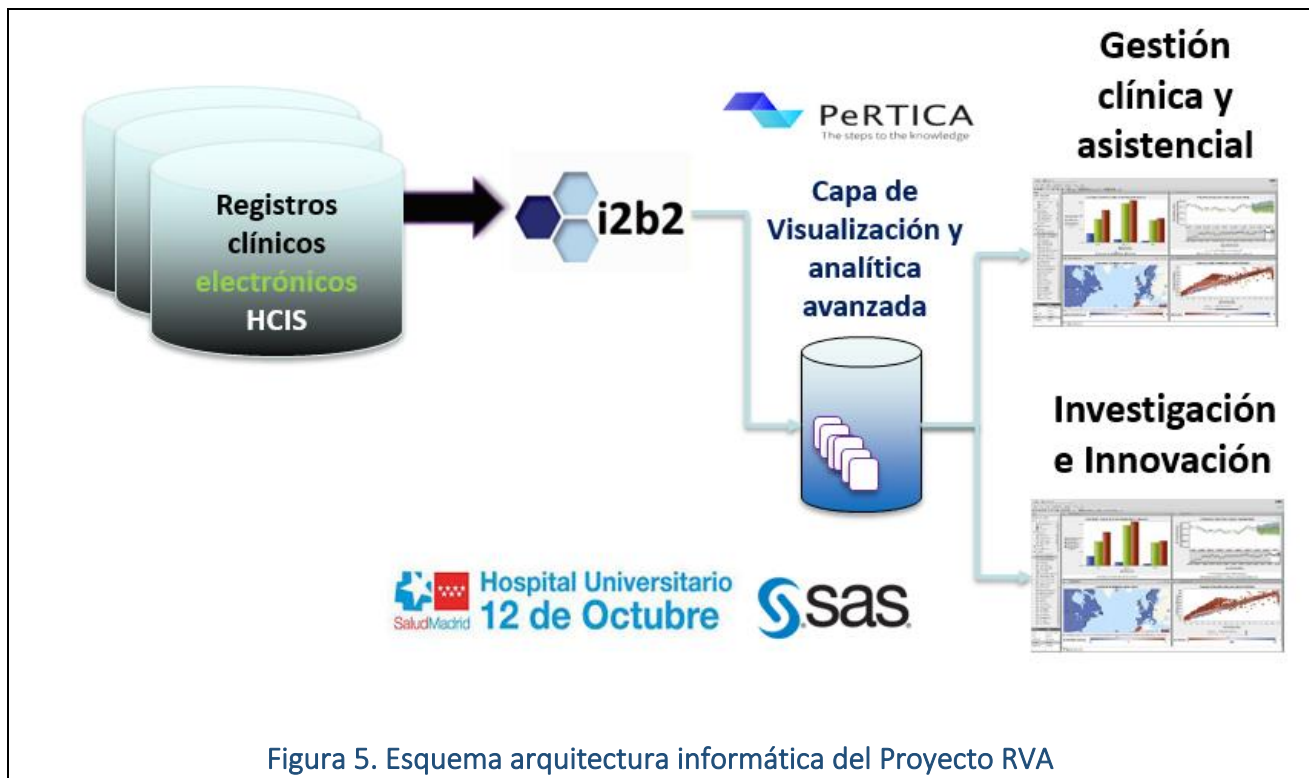


Figura 4. Diseño del Proyecto RVA

Es una prueba de concepto, de una metodología para la explotación secundaria de información clínica recogida de pacientes con enfermedades respiratorias de 4 áreas temáticas (EPOC, Asma, Tabaquismo y Trastornos del sueño), y la presentación de visualización analíticas avanzadas, que sirvan de soporte para la toma de decisiones clínicas y de gestión sanitaria.



Además de la metodología, se ha creado un catálogo de datos propio para Enfermedades respiratorias, para la extracción, análisis y visualizaciones automatizadas y periódicas de información

7.2 Propuesta BigData Healthy:

Es una propuesta, que nace como resultado de la necesidad de transformación de los Hospitales, en empresas “*Data Driven*”, capaces de basar sus estrategias de actuación, a nivel gerencial y asistencial, en el análisis de la información generada y la obtención de valores agregados en beneficio de la salud de sus pacientes. El diseño y desarrollo de herramientas informáticas automatizadas, adaptadas a las especificaciones del sistema de información sanitaria de los centros sanitarios, que faciliten la interoperabilidad entre fuentes de datos clínicamente relevantes, y la extracción selectiva de información llevada a cabo por este caso de uso, puede aportar valor agregado monetizable:

Internamente para la toma de decisiones y optimización de costes por prestación

Externamente con la producción de valor y nuevo conocimiento de utilidad para otras empresas y sectores.

Otro valor para el negocio, derivado de este caso de uso, es la implicación de los profesionales sanitarios y los equipos de investigación, junto a perfiles más técnicos de analítica de datos, en las iniciativas de explotación y aprovechamiento secundario de la información clínica asistencial generada, como primer paso, y poder avanzar en el aprovechamiento interno de la información generada, el enriquecimiento con otras fuentes de datos externas en tiempo real o cercano, para generar más valor y un beneficio claro directamente aplicable a la atención sanitaria de cada paciente.

El Proyecto BigData Healthy, se enmarca en un paquete de soluciones a medida para el Hospital 12 de Octubre y el desarrollo de 2 casos de uso de monetización interna y externa.

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo, después de un ingreso por exacerbación de EPOC.

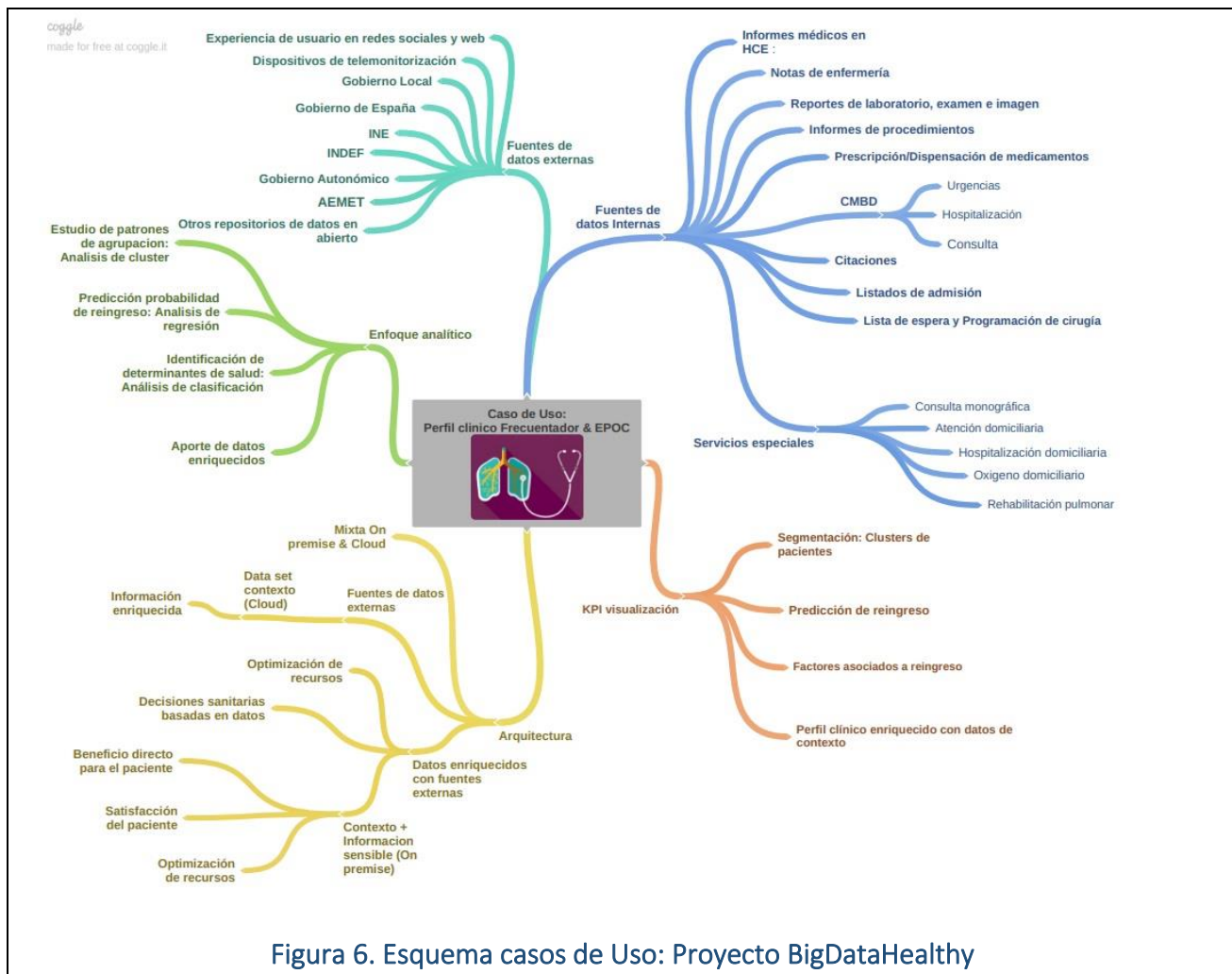


Figura 6. Esquema casos de Uso: Proyecto BigDataHealthy

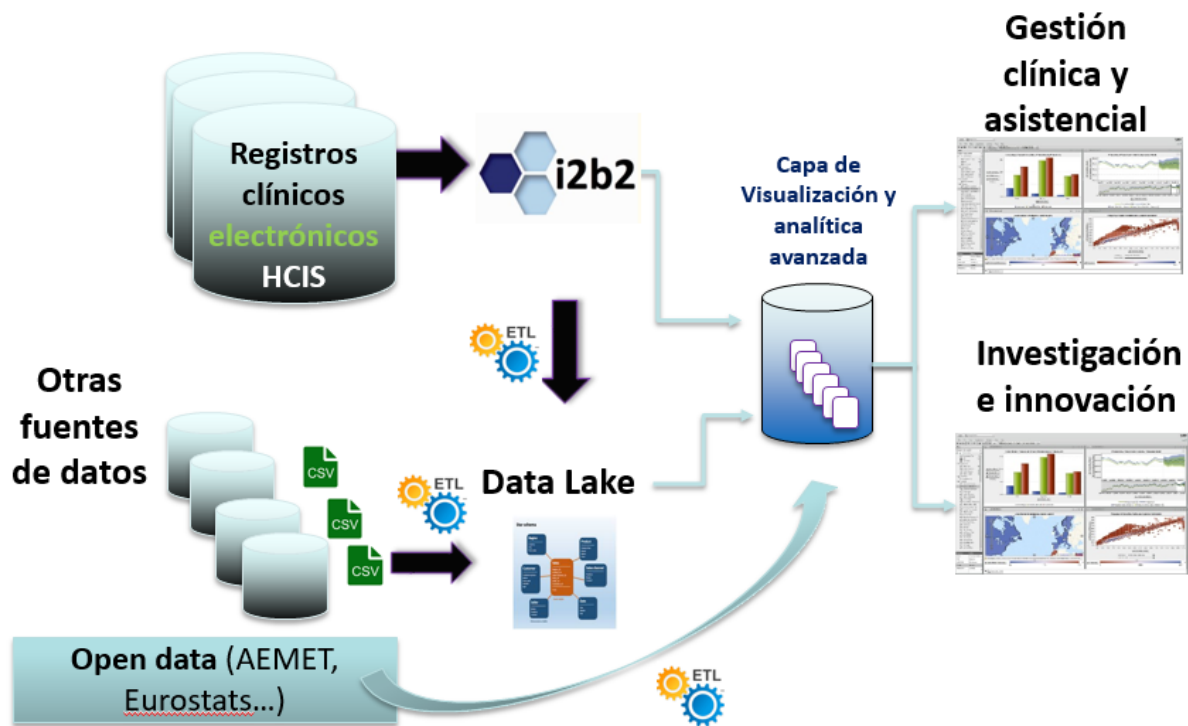


Figura 7. Esquema arquitectura informática: Proyecto BigDataHealthy

7.3 Colaboración internacional para la articulación de iniciativa Investigación-Acción-Participación del eje de Salud, en el marco de un proyecto regional de Desarrollo Sostenible

7.3.1. Estrategias complementarias de intervención: Entornos saludables frente a enfermedades crónicas (usando como paradigma lo aprendido con el estudio de la EPOC)

Ubuntu es una regla ética sudafricana enfocada en la lealtad y las relaciones entre comunidades. UBUNTU significa: "Yo soy porque nosotros somos"

El Glosario de Promoción de la Salud de la OMS (226) recoge que “Los entornos que apoyan la salud” ofrecen a las personas protección frente a las amenazas para la salud, permitiéndoles ampliar sus capacidades y desarrollar autonomía respecto a la salud. Comprende los lugares donde viven las personas, su comunidad local, su hogar, su lugar de trabajo y esparcimiento, incluyendo el acceso a los recursos sanitarios y las oportunidades para su empoderamiento”.

El concepto de Entorno saludable o Entorno que apoya la salud, es altamente intuitivo, y aunque tiene varias implicaciones en función de la disciplina desde la que se aproxime (Sanidad, Arquitectura, Política internacional, etc.), destaca el papel del contexto y relación estrecha con los individuos.

Una revisión sobre los enfoque teóricos y marcos interpretativos de la ciencia de implementación, para estudiar su posible aplicación en la evaluación del impacto de las intervenciones en salud poblacional, resalta que aquellos modelos que consideran factores contextuales de nivel macro, además de los niveles meso (organización) y micro (individuo), por ej. El modelo Ecológico, podrían informar mejor de las intervenciones poblacionales dirigidas a reducir la carga de enfermedad de todas las poblaciones (227) y fundamentar el desarrollo de las políticas sanitarias necesarias.

El estudio del impacto de las intervenciones poblacionales en la salud de las comunidades, nos permite agrupar en 3 conceptos básicos, lo aprendido hasta el momento:

7.3.1.1. Intervenciones transversales: Se ha demostrado la eficiencia y coste-efectividad de la participación de los servicios de Atención Primaria, los enfoques de cuidado centrados en el paciente, las estrategias basadas en el mantenimiento de la salud y el empoderamiento del paciente(228).

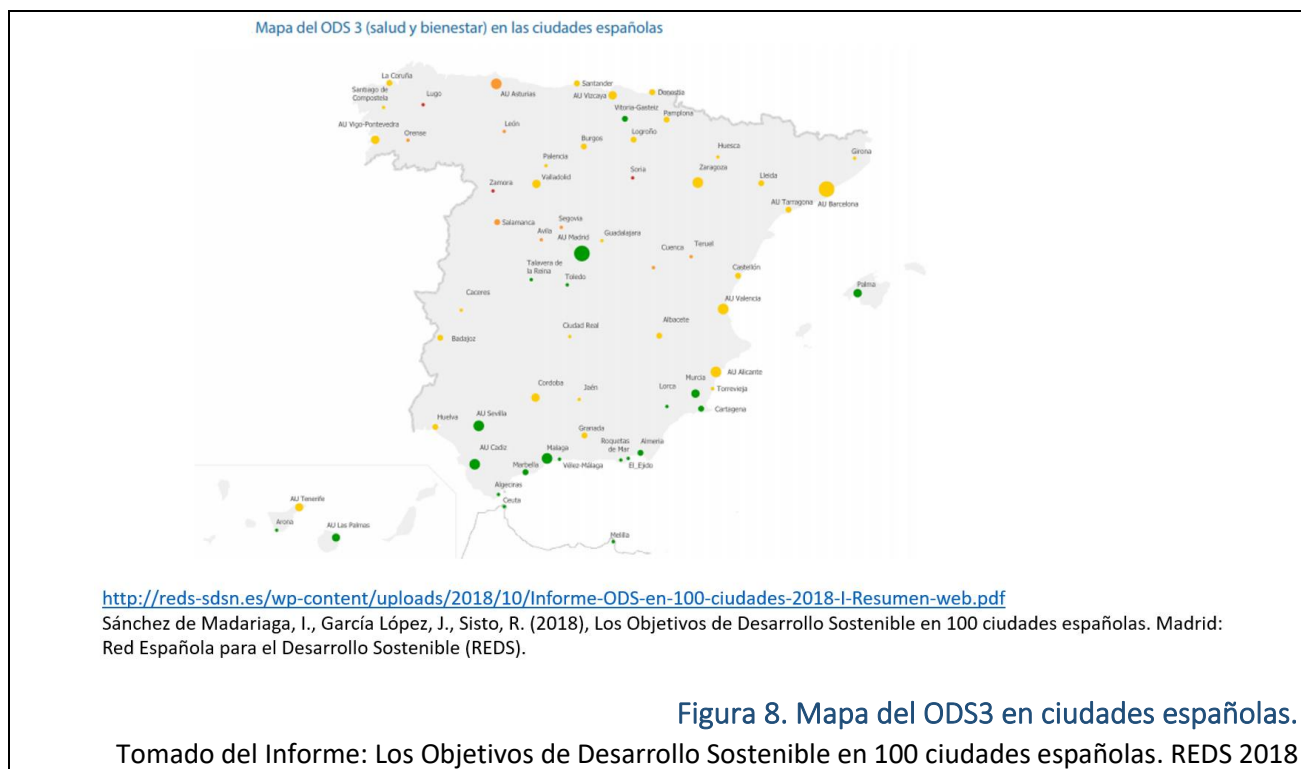
Además, en sintonía con los objetivos de desarrollo sostenible del acuerdo de UN para 2030, y específicamente con el objetivo 3 (Salud y bienestar), se hacen necesarias intervenciones transversales en escenarios adicionales al médico-asistencial, respaldadas en la educación, y dirigidas a la adopción de estilos de vida saludable, en el ámbito personal, escolar y familiar (229). Dirigidas no sólo a la prevención y el tratamiento de las enfermedades, también al mantenimiento de la salud y la calidad de vida(230). Es decir, intervenciones transversales con impacto poblacional que garanticen la adecuada cobertura demográfica:

- Estudios en adultos, (231) han demostrado que el tamizaje de conductas de riesgo o hábitos no saludables, permite su intervención precoz y la provisión de atención específica en poblaciones susceptibles.
- Mohammadinia L en 2018 documenta la importancia del entorno saludable para favorecer el control y la regulación emocional necesaria, para redirigir los impulsos primarios inadecuados y favorecer la adopción de hábitos saludables, convirtiéndose en una estrategia que favorece la resiliencia y protege de la vulnerabilidad(232).
- Las experiencias en entornos escolares y preescolares, de implantación de programas educativos (relacionados con la prevención de accidentes, la alimentación saludable y la promoción de la actividad física), con la participación e implicación de la dirección del colegio, los profesores, los alumnos, las familias y los otros servicios como el comedor escolar, que además del respaldo político, tienen el acompañamiento, seguimiento y evaluación de equipos expertos, son las que mayor impacto tienen en la salud de los niños, de su entorno, son factibles, sencillas y costo-efectivas(227, 233-256).

7.3.1.2. Respaldo: El respaldo institucional y político de los gobiernos locales, la aceptación y participación comunitarias son aspectos claves que garantizan un impacto real sobre las condiciones sanitarias a nivel poblacional. Ciudadanos, investigadores, encargados de formular políticas y profesionales deben participar en la creación de una agenda común y de salud relevante con el fin de mejorar la salud de la población y reducir desigualdades(257).

Las políticas públicas (desarrolladas a través de reglamentos y leyes) son un argumento fuerte, (258) y han de garantizar el encuentro entre ciudadanía, profesionales e instituciones, la participación y empoderamiento de la comunidad para ganar en capital social y mejorar las condiciones de vida(259).

En Julio de 2018 la Red Española para el desarrollo sostenible, publicó un informe evaluando el nivel de cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) en 100 ciudades españolas, en relación con la Salud y la Educación los ODS. Se alcanzaron niveles generales satisfactorios, esperables, dadas las condiciones de país desarrollado(260).



Más allá de Europa, el [Informe de avance cuatrienal sobre el progreso y los desafíos regionales de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible en América latina y el Caribe](#)(261), se documenta la necesidad real y las dificultades de implementación de forma uniforme y continuada, dadas las condiciones de incertidumbre económica regional y mundial, inestabilidad política, hegemonía tecnológica, etc. que se traducen también en el acceso y aprovechamiento desigual de los recursos disponibles.

En la práctica, es habitual que se perciba, en algunos entornos, el desgaste y la frustración innecesaria, cuando no todos los actores, y sobre todo los encargados de tomar las decisiones, no se entiende la importancia o no se trabaja para la acción conjunta y coordinada en este sentido. McIsaac JL lo describe como el “fracaso en traducir la investigación en práctica y política”(227).

“Para educar a un niño hace falta la tribu entera” Proverbio Africano

7.3.1.3. Sinergia: Ante este panorama, la necesidad de confluencia sinérgica entre Educación, Ciencia y Tecnología, se hace evidente, y necesaria para responder a los objetivos de desarrollo sostenible.

La construcción conjunta favorece además del empoderamiento de los diferentes actores, el pensamiento sistémico, la sensibilización frente la sostenibilidad, y la huella ecológica de nuestras acciones, así como la identificación de alternativas innovadoras, creativas y sostenibles. En 1990, Bender, desde una perspectiva científica respaldada en datos, proponía una atención responsable y receptiva de los organismos de salud pública a las inquietudes y demandas sanitarias de la población(69)

“If you want to go fast, go alone...If you want to go far, go together” Proverbio Africano

Los tres conceptos anteriores nos permiten conseguir la salud y el bienestar, pero no nos garantizan la cobertura universal, sostenible y mantenida en el tiempo. La articulación de una estrategia, en salud, que tenga en cuenta las 3 puntos anteriores, no solamente favorece una optimización de los recursos, fortalece el ecosistema territorial y le da cohesión, favoreciendo no solo la continuidad de esta iniciativa, sino el desarrollo y consolidación de infraestructuras, que usando la metodología investigación, acción y participación, podrían ser aplicadas a otros campos o áreas de intervención con el respaldo y de interés territorial comunitario.

7.3.2. Investigación-Acción-Participación (262):

La metodología investigación, acción participación, permite un abordaje sistemático y científico de las necesidades sentidas de la población, promueve la participación de los actores comunitarios, con el respaldo de las instituciones, gestores y decisores, y empodera a la comunidad en la resolución de las problemáticas que para ella son más relevantes, haciendo uso de los recursos disponibles.

7.3.3. Propuesta “Estrategia para el Fortalecimiento del Ecosistema Territorial de CTel en el Departamento de Córdoba a partir de la Articulación de los Ejes Priorizados: Salud, Agropecuario-Agroindustrial, Minero-Energético, Turístico, Gestión del Riesgo y Medio Ambiente.”

Es un proyecto que se ha presentado a la convocatoria “Convocatoria del Sistema General de Regalías - fondo de CTel - para la conformación de un listado de propuestas de proyectos elegibles de investigación y desarrollo para el avance del conocimiento y la creación - 006-2019”, y coordinado por el Corciem. Pretende Fortalecer el Ecosistema Territorial de CTel en el Departamento de Córdoba (Suramérica, Colombia), en el contexto de desarrollo sostenible enmarcado por el objetivo 3 (Salud y bienestar) y responder a la desigualdad, tratando de sacar el mayor provecho a los recursos disponibles, empoderando a las comunidades, optimizando las intervenciones, buscando un máximo impacto.

Integrada dentro de un proyecto de Desarrollo Regional Sostenible, se pretenden identificar e implementar estrategias y oportunidades de actuación, mantenida en el tiempo, frente a los objetivos de salud y bienestar universal y sostenible. En concreto, en el eje SALUD, se busca impactar a través de las escuelas, una serie de intervenciones educativas y sanitarias coordinadas, tendientes a la adopción y normalización de hábitos y estilos de vida sostenibles y saludables.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Alvarez CJ, López-Campos JL, Forte A, López-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *Int J Clin Pract*. 2015;69(9):938-47. Epub 2015/02/04. doi: 10.1111/ijcp.12601. PubMed PMID: 25651319; PubMed Central PMCID: PMC5024082.
2. Porter ME. *The competitive advantage of nations*.: New York: Free Press; 1990.
3. Mantel N. The Detection of Disease Clustering and a Generalized Regression Approach. *Cancer Res* 1967;27(2):209-20.; PubMed Central PMCID: PMC6018555.
4. Fuentes, Flores NA. *Matrices de insumo-producto de los estados fronterizos del norte de México*. México, D. F: Plaza y Valdés.; 2002.
5. Fernández, Güell JM. *Planificación estratégica de ciudades: Nuevos instrumentos y procesos*. Barcelona: Editorial Reverté.; 2006.
6. Torres, Zorrilla J. *De la economía del siglo al desarrollo local*. San Isidro, Costa Rica: Instituto Latinoamericano de Cooperación para la Agricultura.; 2003.
7. Sokal RR, Sneath PH. *Principles of Numerical Taxonomy*. San Francisco, USA: WH Freeman and Company 1963.
8. Snow J. On the Mode of Communication of Cholera. *Edinb Med J*. 1856;1(7):668-70. PubMed PMID: 29647347; PubMed Central PMCID: PMC5307547.
9. Parkes EA. Mode of communication of cholera by John Snow, MD: second edition - London, 1855, pp 162. *Int J Epidemiol*. 2013;42(6):1543-52. doi: 10.1093/ije/dyt193. PubMed PMID: 24415589.
10. Moran PA. Notes on continuous stochastic phenomena. *Biometrika*. 1950;37(1-2):17-23. PubMed PMID: 15420245.
11. Lingeman CH, Smith EB. The epidemiologic approach to leukemia. *J Indiana State Med Assoc*. 1961;54:475-7. PubMed PMID: 13762426.
12. Knox G. Detection of low intensity epidemicity: Application to cleft lip and palate. *Br J Prev Soc Med*. 1963;17:121-7. PubMed PMID: 14044846; PubMed Central PMCID: PMC5307547.
13. Pinkel D, Dowd JE, Bross IDJ. Some epidemiological features of malignant solid tumors of children in the Buffalo, N.Y. *Cancer*. 1963;16(1):28-33.
14. Page ES. Continuous inspection schemes. *Biometrics*. 1954;41:100-15. doi: DOI: 10.1093/biomet/41.1-2.100.
15. Williams EH, Smith PG, Day NE, Geser A, Ellice J, Tukei P. Space-time clustering of Burkitt's lymphoma in the West Nile district of Uganda: 1961-1975. *Br J Cancer*. 1978;37(1):109-22. PubMed PMID: 619954; PubMed Central PMCID: PMC5307547.
16. Gedrose J. The nurse's role in outbreaks of illness among groups of people. *Home Healthc Nurse*. 1983;1(2):46-9. PubMed PMID: 6558058.
17. Palmer SR. Outbreak investigation: the need for 'quick and clean' epidemiology. *Int J Epidemiol*. 1995;24 Suppl 1:S34-8. PubMed PMID: 7558549.
18. Reingold A. Outbreak investigation--a perspective. *Epidemiol Bull*. 2000;21(2):1-7. PubMed PMID: 10909204.
19. Böhning DA. Re: "How many foodborne outbreaks of Salmonella infection occurred in France in 1995? Application of the capture-recapture method to three surveillance systems". *Am J Epidemiol*. 2005;162(4):389-90; author reply 90-1. Epub 2005/07/13. doi: 10.1093/aje/kwi209. PubMed PMID: 16014770.
20. Watkins RE, Eagleson S, Hall RG, Dailey L, Plant AJ. Approaches to the evaluation of outbreak detection methods. *BMC Public Health*. 2006;6:263. Epub 2006/10/24. doi: 10.1186/1471-2458-6-263. PubMed PMID: 17059615; PubMed Central PMCID: PMC5307547.
21. Childress JA, Childress JD. Statistical test for possible infection outbreaks. *Infect Control*. 1981;2(3):247-9. PubMed PMID: 6912215.

22. Levin B, Kline J. The cusum test of homogeneity with an application in spontaneous abortion epidemiology. *Stat Med*. 1985;4(4):469-88. PubMed PMID: 3841404.
23. Brooke Marshall J, Spitzner DJ, Woodall WH. Use of the local Knox statistic for the prospective monitoring of disease occurrences in space and time. *Stat Med*. 2007;26(7):1579-93. doi: 10.1002/sim.2603. PubMed PMID: 16927249.
24. Page ES. Cumulative sum charts. *Technometrics*. 1961;3:1-9. doi: DOI: 10.1080/00401706.1961.10489922.
25. Robinson D, Williamson JD. Letter: Cusum charts. *Lancet*. 1974;1(7852):317. PubMed PMID: 4130505.
26. Brown SM, Benneyan JC, Theobald DA, Sands K, Hahn MT, Potter-Bynoe GA, et al. Binary cumulative sums and moving averages in nosocomial infection cluster detection. *Emerg Infect Dis*. 2002;8(12):1426-32. doi: 10.3201/eid0812.010514. PubMed PMID: 12498659; PubMed Central PMCID: PMC2737829.
27. Barbujani G, Calzolari E. Comparison of two statistical techniques for the surveillance of birth defects through a Monte Carlo simulation. *Stat Med*. 1984;3(3):239-47. PubMed PMID: 6484376.
28. O'Brien SJ, Christie P. Do CuSums have a role in routine communicable disease surveillance? *Public Health*. 1997;111(4):255-8. PubMed PMID: 9242040.
29. Watkins RE, Eagleson S, Veenendaal B, Wright G, Plant AJ. Applying cusum-based methods for the detection of outbreaks of Ross River virus disease in Western Australia. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2008;8:37. Epub 2008/08/13. doi: 10.1186/1472-6947-8-37. PubMed PMID: 18700044; PubMed Central PMCID: PMC2542357.
30. Fricker RD, Hegler BL, Dunfee DA. Comparing syndromic surveillance detection methods: EARS' versus a CUSUM-based methodology. *Stat Med*. 2008;27(17):3407-29. doi: 10.1002/sim.3197. PubMed PMID: 18240128.
31. Mantel N. The detection of disease clustering and a generalized regression approach. *Cancer Res*. 1967;27(2):209-20. PubMed PMID: 6018555.
32. Pike MC, Smith PG. Disease clustering: a generalization of Knox's approach to the detection of space-time interactions. *Biometrics*. 1968;24(3):541-56. PubMed PMID: 5686305.
33. Aleksandrowicz J, Janicki K, Gurda M, Schiffer Z. [Studies on the correlation between solar activity and incidence of leukemia]. *Pol Tyg Lek*. 1969;24(21):797-9. PubMed PMID: 5804331.
34. Kurita S, Ota K. [Clustering of leukemia and genetic factors]. *Saishin Igaku*. 1969;24(11):2266-7. PubMed PMID: 5359810.
35. Miyake H. [Criteria for the detection of leukemia clustering]. *Saishin Igaku*. 1969;24(11):2226-30. PubMed PMID: 5359801.
36. Ito Y. [Sero-epidemiological approach for the study of leukemia outbreaks]. *Saishin Igaku*. 1969;24(11):2270-2. PubMed PMID: 4902433.
37. Hirayama T. [Epidemiological methods for the study of leukemia clustering]. *Saishin Igaku*. 1969;24(11):2268-9. PubMed PMID: 5359812.
38. Larsen RJ, Holmes CL, Heath CW. A statistical test for measuring unimodal clustering: a description of the test and of its application to cases of acute leukemia in metropolitan Atlanta, Georgia. *Biometrics*. 1973;29(2):301-9. PubMed PMID: 4513628.
39. Fennelly JJ, Bell J, McBride A. Proceedings: Clustering in acute childhood leukaemia in Dublin. *Br J Cancer*. 1975;32(2):249. PubMed PMID: 1212378; PubMed Central PMCID: PMC2024829.
40. Miller DS, Keighley A, Smith PG, Hughes AO, Langman MJ. Crohn's disease in Nottingham: a search for time-space clustering. *Gut*. 1975;16(6):454-7. PubMed PMID: 1171050; PubMed Central PMCID: PMC21411041.
41. Grufferman S. Clustering and aggregation of exposures in Hodgkin's disease. *Cancer*. 1977;39(4 Suppl):1829-33. PubMed PMID: 322846.
42. Lewis MS. Spatial clustering in childhood leukemia. *J Chronic Dis*. 1980;33(11-12):703-12. PubMed PMID: 7430322.

43. Szklo M. Are further epidemiologic studies of leukemia needed? *Am J Epidemiol.* 1980;112(2):225-31. PubMed PMID: 7416150.
44. Burke TA, Gray S, Krawiec CM, Katz RJ, Preuss PW, Paulson G. An environmental investigation of clusters of leukemia and Hodgkin's disease in Rutherford, New Jersey. *J Med Soc N J.* 1980;77(4):259-64. PubMed PMID: 6929350.
45. Halperin W, Altman R, Stemhagen A, Iaci AW, Caldwell G, Mason T, et al. Epidemiologic investigation of clusters of leukemia and Hodgkin's disease in Rutherford, New Jersey. *J Med Soc N J.* 1980;77(4):267-73. PubMed PMID: 6929351.
46. Corbett WT, Schey HM. A study of leukemia clustering in Albemarle, North Carolina, 1968-1978. *Cancer.* 1981;47(12):2952-4. PubMed PMID: 7260883.
47. Hamadeh RR, Armenian HK, Zurayk HC. A study of clustering of cases of leukemia, Hodgkin's disease and other lymphomas in Bahrain. *Trop Geogr Med.* 1981;33(1):42-8. PubMed PMID: 7245339.
48. Alexander FE, Boyle P, Carli PM, Coebergh JW, Draper GJ, Ekbohm A, et al. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br J Cancer.* 1998;77(5):818-24. PubMed PMID: 9514064; PubMed Central PMCID: PMC2149947.
49. G. KE, S. BM. The Detection of Space-Time Interactions. *Journal of the Royal Statistical Society Series C (Applied Statistics).* 1964;13(1):25-30. doi: DOI: 10.2307/2985220.
50. Ederer F, Myers MH, Mantel N. A statistical problem in space and time: Do leukemia cases come in clusters? *Biometrics.* 1964;20(3):626-38.
51. David B. The random intersection of two graphs. In: David FN, editor. *Research papers in Statistics.* N.Y.: John Wiley & Sons Inc.; 1966. p. 45-59.
52. Tango T. The detection of disease clustering in time. *Biometrics.* 1984;40(1):15-26. PubMed PMID: 6733224.
53. Wallenstein S. A test for detection of clustering over time. *Am J Epidemiol.* 1980;111(3):367-72. PubMed PMID: 7361759.
54. Cartwright RA. Cluster investigations: are they worth it? *Med J Aust.* 1999;171(4):172. PubMed PMID: 10494229.
55. Manly BFJ. Randomization and regression methods for testing for associations with geographical, environmental and biological distances between populations. 1986. 201-18 p.
56. Sokal RR, Oden NL, Thomson BA. Genetic changes across language boundaries in Europe. *Am J Phys Anthropol.* 1988;76(3):337-61. doi: 10.1002/ajpa.1330760308. PubMed PMID: 3414797.
57. Wallenstein S, Gould MS, Kleinman M. Use of the scan statistic to detect time-space clustering. *Am J Epidemiol.* 1989;130(5):1057-64. PubMed PMID: 2816892.
58. Pac Sa MR, Pena AA. [Water-borne disease outbreaks and investigation of epidemics]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 1997;15(3):167. PubMed PMID: 9235061.
59. Gervais P, Chabaux C, Tabuenca-Oliver JM. [Management of an inquiry on a collective endemic poisoning]. *J Toxicol Clin Exp.* 1985;5(2):79-103. PubMed PMID: 3916876.
60. Leitgeb N. [Analysis of epidemiologic studies of magnetic field-induced cancer risk]. *Biomed Tech (Berl).* 1993;38(5):111-6. PubMed PMID: 8334220.
61. Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ, Neary NM. Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ.* 1994;309(6953):501-5. PubMed PMID: 8086902; PubMed Central PMCID: PMC2542713.
62. Levallois P. Do power frequency magnetic fields cause leukemia in children? *Am J Prev Med.* 1995;11(4):263-70. PubMed PMID: 7495604.
63. Kabat GC. Leukemia and exposure to magnetic fields. *N Engl J Med.* 1997;337(20):1473; author reply -4. PubMed PMID: 9380111.
64. Kromhout H, Loomis DP. The need for exposure grouping strategies in studies of magnetic fields and childhood leukemia. *Epidemiology.* 1997;8(2):218-9. PubMed PMID: 9229220.
65. Wartenberg D. The potential impact of bias in studies of residential exposure to magnetic fields and childhood leukemia. *Bioelectromagnetics.* 2001;Suppl 5:S32-47. PubMed PMID: 11170116.

66. Lebedev VN. [Statistics and various aspects of the epidemiology of lymphatic and hematologic neoplasms]. *Vopr Onkol.* 1984;30(4):82-96. PubMed PMID: 6375129.
67. Roberson PK. Controlling for time-varying population distributions in disease clustering studies. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1 Suppl):S131-5. PubMed PMID: 2356824.
68. Le ND, Petkau AJ, Rosychuk R. Surveillance of clustering near point sources. *Stat Med.* 1996;15(7-9):727-40. PubMed PMID: 9132900.
69. Bender AP, Williams AN, Johnson RA, Jagger HG. Appropriate public health responses to clusters: the art of being responsibly responsive. *Am J Epidemiol.* 1990;132(1 Suppl):S48-52. PubMed PMID: 2356835.
70. Guillén Grima F, Aguinaga Ontoso I, Martínez González MA, Aguinaga Ontoso E. [Alcohol consumption and epidemic outbreaks]. *Med Clin (Barc).* 1997;109(15):606. PubMed PMID: 9441198.
71. Kurland LT, Molgaard CA. The patient record in epidemiology. *Sci Am.* 1981;245(4):54-63. PubMed PMID: 7027437.
72. Rykushin IP, Mukhina LP. [Methodological approach to evaluating the vaccinal prevention of influenza as an epidemic control measure]. *Tr Inst Im Pastera.* 1982;59:55-9. PubMed PMID: 6228045.
73. Selvin S, Merrill D, Sacks ST. An alternative to ecologic regression analysis of mortality rates. *Am J Epidemiol.* 1982;115(4):617-23. PubMed PMID: 6951406.
74. Hansen NE, Karle H, Jensen OM. Trends in the incidence of leukemia in Denmark, 1943-77: an epidemiologic study of 14,000 patients. *J Natl Cancer Inst.* 1983;71(4):697-701. PubMed PMID: 6578364.
75. Orlov VS, Ezhov MN, Sabgaïda TP. [The systems approach as a research method in the epidemiology of malaria]. *Med Parazitol (Mosk).* 1993(5):3-6. PubMed PMID: 8127268.
76. Diggle PJ, Chetwynd AG. Second-order analysis of spatial clustering for inhomogeneous populations. *Biometrics.* 1991;47(3):1155-63. PubMed PMID: 1742435.
77. Waller LA, Turnbull BW. The effects of scale on tests for disease clustering. *Stat Med.* 1993;12(19-20):1869-84. PubMed PMID: 8272667.
78. Hossain MM, Lawson AB. Cluster detection diagnostics for small area health data: with reference to evaluation of local likelihood models. *Stat Med.* 2006;25(5):771-86. doi: 10.1002/sim.2401. PubMed PMID: 16453370.
79. Greenland S, Schwartzbaum JA, Finkle WD. Problems due to small samples and sparse data in conditional logistic regression analysis. *Am J Epidemiol.* 2000;151(5):531-9. PubMed PMID: 10707923.
80. McGilchrist CA. Model selection and population size using capture-recapture methods. *J Clin Epidemiol.* 1999;52(10):915; discussion 29-33. PubMed PMID: 10513753.
81. Burr TL. Maximally selected measures of evidence of disease clusters. *Stat Med.* 2001;20(9-10):1443-60. PubMed PMID: 11343365.
82. Lewis R, Nathan N, Communier A, Varaine F, Fermon F, Chabaliér FD, et al. [Detection of meningococcal meningitis epidemics in Africa: a new recommendation]. *Sante.* 2001;11(4):251-5. PubMed PMID: 11861202.
83. Gangnon RE, Clayton MK. Bayesian detection and modeling of spatial disease clustering. *Biometrics.* 2000;56(3):922-35. PubMed PMID: 10985238.
84. Lawson AB. Disease cluster detection: a critique and a Bayesian proposal. *Stat Med.* 2006;25(5):897-916. doi: 10.1002/sim.2417. PubMed PMID: 16453377.
85. Diggle PJ, Morris SE, Wakefield JC. Point-source modelling using matched case-control data. *Biostatistics.* 2000;1(1):89-105. doi: 10.1093/biostatistics/1.1.89. PubMed PMID: 12933527.
86. Oden N. Adjusting Moran's I for population density. *Stat Med.* 1995;14(1):17-26. PubMed PMID: 7701154.
87. Kulldorff M, Nagarwalla N. Spatial disease clusters: detection and inference. *Stat Med.* 1995;14(8):799-810. PubMed PMID: 7644860.
88. Bithell JF. The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. *Stat Med.* 1995;14(21-22):2309-22. PubMed PMID: 8711271.
89. Tango T. A class of tests for detecting 'general' and 'focused' clustering of rare diseases. *Stat Med.* 1995;14(21-22):2323-34. PubMed PMID: 8711272.

90. Glass DC, Gray CN. Estimating mean exposures from censored data: exposure to benzene in the Australian petroleum industry. *Ann Occup Hyg.* 2001;45(4):275-82. PubMed PMID: 11378148.
91. Alexander FE, Williams J, Maisonneuve P, Boyle P. Methods for investigating localized clustering of disease. The simulated data-sets. *IARC Sci Publ.* 1996(135):21-7. PubMed PMID: 9103930.
92. Boyle P, Walker AM, Alexander FE. Methods for investigating localized clustering of disease. Historical aspects of leukaemia clusters. *IARC Sci Publ.* 1996(135):1-20. PubMed PMID: 9103929.
93. Cuzick J, Edwards R. Methods for investigating localized clustering of disease. Clustering methods based on k nearest neighbour distributions. *IARC Sci Publ.* 1996(135):53-67. PubMed PMID: 9103933.
94. Diggle PJ, Morris S. Methods for investigating localized clustering of disease. Second-order analysis of spatial clustering. *IARC Sci Publ.* 1996(135):207-14. PubMed PMID: 9103942.
95. Newell JN, Besag JE. Methods for investigating localized clustering of disease. The detection of small-area database anomalies. *IARC Sci Publ.* 1996(135):87-100. PubMed PMID: 9103935.
96. Wakeford R, Binks K, Gerrard M, Wood A. Methods for investigating localized clustering of disease. The CAS method. *IARC Sci Publ.* 1996(135):219-26. PubMed PMID: 9103944.
97. Grimson RC, Rose RD. A versatile test for clustering and a proximity analysis of neurons. *Methods Inf Med.* 1991;30(4):299-303. PubMed PMID: 1762584.
98. Grimson RC. Disease clusters, exact distributions of maxima, and P-values. *Stat Med.* 1993;12(19-20):1773-94. PubMed PMID: 8272660.
99. Gangnon RE, Clayton MK. A weighted average likelihood ratio test for spatial clustering of disease. *Stat Med.* 2001;20(19):2977-87. PubMed PMID: 11568953.
100. Sokal RR, Oden NL, Thomson BA. Local spatial autocorrelation in a biological model. *Geographical Analysis*, 1988.
101. Waller LA, Jacquez GM. Disease models implicit in statistical tests of disease clustering. *Epidemiology.* 1995;6(6):584-90. PubMed PMID: 8589088.
102. Schlattmann P, Dietz E, Böhning D. Covariate adjusted mixture models and disease mapping with the program DismapWin. *Stat Med.* 1996;15(7-9):919-29. PubMed PMID: 8861160.
103. Castaldi PJ, Dy J, Ross J, Chang Y, Washko GR, Curran-Everett D, et al. Cluster analysis in the COPDGene study identifies subtypes of smokers with distinct patterns of airway disease and emphysema. *Thorax.* 2014;69(5):415-22. Epub 2014/02/21. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203601. PubMed PMID: 24563194; PubMed Central PMCID: PMC4004338.
104. Whitehead M, Dahlgren G. Concepts and principles for tackling social inequities in health. WHO Collaborating Centre for Policy Research on Social Determinants of Health University of Liverpool; 1991.
105. Voit EO, Knapp RG. Derivation of the linear-logistic model and Cox's proportional hazard model from a canonical system description. *Stat Med.* 1997;16(15):1705-29. PubMed PMID: 9265695.
106. Greenland S. Estimation of population attributable fractions from fitted incidence ratios and exposure survey data, with an application to electromagnetic fields and childhood leukemia. *Biometrics.* 2001;57(1):182-8. PubMed PMID: 11252596.
107. Rogerson PA. Surveillance systems for monitoring the development of spatial patterns. *Stat Med.* 1997;16(18):2081-93. PubMed PMID: 9308133.
108. Sarkar S, Chang C-K. The Simes method for multiple hypothesis testing with positively dependent test statistics. *Journal of the American Statistical Association*; 1997. p. 1601-8.
109. Hadjichristodoulou C, Papatheodorou C, Soteriades E, Panagakos G, Kastiris I, Goutziana G, et al. Epidemiological study of brucellosis in eight Greek villages using a computerised mapping programme. *Eur J Epidemiol.* 1999;15(7):671-80. PubMed PMID: 10543359.
110. Kulldorff M. Geographic information systems (GIS) and community health: some statistical issues. *J Public Health Manag Pract.* 1999;5(2):100-6. PubMed PMID: 10537802.

111. Heisterkamp SH, Dekkers AL, Heijne JC. Automated detection of infectious disease outbreaks: hierarchical time series models. *Stat Med*. 2006;25(24):4179-96. doi: 10.1002/sim.2674. PubMed PMID: 16958149.
112. Anselin L. Local indicators of spatial association-LISA. *Geographical Analysis*. 27. Ohio: Ohio State University Press.; 1995. p. 93-115.
113. Gatrell AC, Bailey TC. Interactive spatial data analysis in medical geography. *Soc Sci Med*. 1996;42(6):843-55. PubMed PMID: 8778997.
114. Schlattmann P, Böhning D. Mixture models and disease mapping. *Stat Med*. 1993;12(19-20):1943-50. PubMed PMID: 8272672.
115. Jacquez GM. The map comparison problem: tests for the overlap of geographic boundaries. *Stat Med*. 1995;14(21-22):2343-61. PubMed PMID: 8711274.
116. Hjalmar U, Kulldorff M, Gustafsson G, Nagarwalla N. Childhood leukaemia in Sweden: using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection. *Stat Med*. 1996;15(7-9):707-15. PubMed PMID: 9132898.
117. Turnbull BW, Iwano EJ, Burnett WS, Howe HL, Clark LC. Monitoring for clusters of disease: application to leukemia incidence in upstate New York. *Am J Epidemiol*. 1990;132(1 Suppl):S136-43. PubMed PMID: 2356825.
118. Caldwell GG. Twenty-two years of cancer cluster investigations at the Centers for Disease Control. *Am J Epidemiol*. 1990;132(1 Suppl):S43-7. PubMed PMID: 2162625.
119. Kulldorff M, Feuer EJ, Miller BA, Freedman LS. Breast cancer clusters in the northeast United States: a geographic analysis. *Am J Epidemiol*. 1997;146(2):161-70. PubMed PMID: 9230778.
120. Getis A, Ord JK. *r*; The Analysis of Spatial Association by Use of Distance Statistics. *Geographical Analysis*. 24:1992. p. 189-206.
121. Bonetti M, Pagano M. The interpoint distance distribution as a descriptor of point patterns, with an application to spatial disease clustering. *Stat Med*. 2005;24(5):753-73. doi: 10.1002/sim.1947. PubMed PMID: 15523703.
122. Cuzick J, Edwards R. Spatial clustering for inhomogeneous populations. *Journal of the Royal Statistical*. 1990;52(1):73-104. doi: DOI: 10.2307/2345652.
123. Abellan JJ, Richardson S, Best N. Use of space-time models to investigate the stability of patterns of disease. *Environ Health Perspect*. 2008;116(8):1111-9. doi: 10.1289/ehp.10814. PubMed PMID: 18709143; PubMed Central PMCID: PMC2516563.
124. Filipe JA, Maule MM, Gilligan CA. On 'Analytical models for the patchy spread of plant disease'. *Bull Math Biol*. 2004;66(5):1027-37. doi: 10.1016/j.bulm.2003.11.001. PubMed PMID: 15294417.
125. Filipe JA, Otten W, Gibson GJ, Gilligan CA. Inferring the dynamics of a spatial epidemic from time-series data. *Bull Math Biol*. 2004;66(2):373-91. doi: 10.1016/j.bulm.2003.09.002. PubMed PMID: 14871570.
126. Zimmerman DL, Fang X, Mazumdar S. Spatial clustering of the failure to geocode and its implications for the detection of disease clustering. *Stat Med*. 2008;27(21):4254-66. doi: 10.1002/sim.3288. PubMed PMID: 18407570.
127. Flahault A, Blanchon T, Dorléans Y, Toubiana L, Vibert JF, Valleron AJ. Virtual surveillance of communicable diseases: a 20-year experience in France. *Stat Methods Med Res*. 2006;15(5):413-21. doi: 10.1177/0962280206071639. PubMed PMID: 17089946.
128. Gallego B, Sintchenko V, Wang Q, Hiley L, Gilbert GL, Coiera E. Biosurveillance of emerging biothreats using scalable genotype clustering. *J Biomed Inform*. 2009;42(1):66-73. Epub 2008/07/29. doi: 10.1016/j.jbi.2008.07.002. PubMed PMID: 18723122.
129. Garyfallidis E, Côté MA, Rheault F, Sidhu J, Hau J, Petit L, et al. Recognition of white matter bundles using local and global streamline-based registration and clustering. *Neuroimage*. 2018;170:283-95. Epub 2017/07/13. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.07.015. PubMed PMID: 28712994.
130. Diggle P, Rowlison B. A conditional approach to point process modeling of elevated risk,. *Journal of the Royal Statistical Society*,. 1994;157(3):433-40. doi: DOI: 10.2307/2983529.
131. Bailey TC, Gatrell AC. Interactive spatial data analysis. New York: Harlow, UK, Longman Scientific & Technical. J. Wiley.; 1995.

132. Ord JK, Getis A. r. Local Spatial Autocorrelation Statistics: Distributional Issues and an Application. *Geographical Analysis*. 27. Ohio State University Press.1995. p. 286-306.
133. Sokal RR, Oden NL, Thomson BA. Local spatial autocorrelation in a biological model. *Geographical Analysis*. OHIO STATE UNIV PRESS, 1050 CARMACK RD, COLUMBUS, OH 43210 USA: Geographical Analysis OHIO STATE UNIV PRESS, 1050 CARMACK RD, COLUMBUS, OH 43210 USA; 1998.
134. Werneck GL. Georeferenced data in epidemiologic research. *Cien Saude Colet*. 2008;13(6):1753-66. PubMed PMID: 18833352.
135. Kemeny ME, Hargreaves WA, Gerbert B, Stone GC, Gullion DS. Measuring adequacy of physician performance. A preliminary comparison of four methods in ambulatory care of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Care*. 1984;22(7):620-31. PubMed PMID: 6748780.
136. Gerbert B, Hargreaves WA. Measuring physician behavior. *Med Care*. 1986;24(9):838-47. PubMed PMID: 3762247.
137. Marley AM. A care pathway for COPD. *Prof Nurse*. 2000;16(1):821-3. PubMed PMID: 12029716.
138. Stothard A, Brewer K. Dramatic improvement in COPD patient care in nurse-led clinic. *Nurs Times*. 2001;97(24):36-7. PubMed PMID: 11954480.
139. Hosker H, Anstey K, Lowe D, Pearson M, Roberts CM. Variability in the organisation and management of hospital care for COPD exacerbations in the UK. *Respir Med*. 2007;101(4):754-61. Epub 2006/10/11. doi: 10.1016/j.rmed.2006.08.016. PubMed PMID: 17045788.
140. Jiménez Puente A, Fernández Guerra J, Hidalgo Rojas L, Domingo González S, Lara Blanquer A, García Alegría J. [Quality of inpatient care and risk of early readmission in acute exacerbation of COPD]. *An Med Interna*. 2003;20(7):340-6. PubMed PMID: 12892550.
141. Neill AM, Epton MJ, Martin IR, Drennan CJ, Town GI. An audit of the assessment and management of patients admitted to Christchurch Hospital with chronic obstructive pulmonary disease. *N Z Med J*. 1994;107(986 Pt 1):365-7. PubMed PMID: 7936461.
142. Diez O, Smail N, Pontier S, De Biasi J, Montagut M, Didier A. [Exacerbations of COPD: An audit of emergency department practice in France]. *Rev Mal Respir*. 2006;23(1 Pt 1):49-57. PubMed PMID: 16604026.
143. Kane RL, Chen Q, Finch M, Blewett L, Burns R, Moskowitz M. The optimal outcomes of post-hospital care under medicare. *Health Serv Res*. 2000;35(3):615-61. PubMed PMID: 10966088; PubMed Central PMCID: PMC1089140.
144. Gibbons D, Bartley J. A study to investigate high readmission rates for COPD. *Prof Nurse*. 2003;19(4):208-12. PubMed PMID: 14692254.
145. Self TH, Smith SL, Boswell RL, Miller WA. Medical education provided by a clinical pharmacist: impact on the use and cost of corticosteroid therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Drug Intell Clin Pharm*. 1984;18(3):241-4. PubMed PMID: 6697888.
146. Chandler J, Tarver R. The care of the veteran with a diagnosis of COPD: a focused review of medical practice patterns in six VA facilities. *J Qual Assur*. 1989;11(6):8-11. PubMed PMID: 10296579.
147. Smeele IJ, Grol RP, van Schayck CP, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Muris JW. Can small group education and peer review improve care for patients with asthma/chronic obstructive pulmonary disease? *Qual Health Care*. 1999;8(2):92-8. PubMed PMID: 10557684; PubMed Central PMCID: PMC1089140.
148. Fernandes A, Pache S, Bird W, Bryden C. Measures to improve knowledge and self-care among patients with COPD: A UK general practice audit. *Prim Care Respir J*. 2006;15(5):307-9. Epub 2006/09/14. doi: 10.1016/j.pcrj.2006.07.001. PubMed PMID: 16973415.
149. Appel A, Everhart R, Mehler PS, MacKenzie TD. Lack of ethnic disparities in adult immunization rates among underserved older patients in an urban public health system. *Med Care*. 2006;44(11):1054-8. doi: 10.1097/01.mlr.0000228017.83672.c3. PubMed PMID: 17063138.
150. Crockett AJ, Alpers JH, Moss JR. Home oxygen therapy: an audit of survival. *Aust N Z J Med*. 1991;21(2):217-21. PubMed PMID: 1872748.

151. Dennis LI, Blue CL, Stahl SM, Bengt ME, Shaw CJ. The relationship between hospital readmissions of medicare beneficiaries with chronic illnesses and home care nursing interventions. *Home Healthc Nurse*. 1996;14(4):303-9. PubMed PMID: 8788686.
152. Tuggey JM, Plant PK, Elliott MW. Domiciliary non-invasive ventilation for recurrent acidotic exacerbations of COPD: an economic analysis. *Thorax*. 2003;58(10):867-71. PubMed PMID: 14514940; PubMed Central PMCID: PMC1746494.
153. Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, Kader B, Friedman R, Moskowitz MA. Profiling outcomes of ambulatory care: casemix affects perceived performance. *Med Care*. 1998;36(6):928-33. PubMed PMID: 9630133.
154. Roberts CM, Ryland I, Lowe D, Kelly Y, Bucknall CE, Pearson MG, et al. Audit of acute admissions of COPD: standards of care and management in the hospital setting. *Eur Respir J*. 2001;17(3):343-9. PubMed PMID: 11405509.
155. Roberts CM. The UK Experience of COPD National Audit. *Pneumonol Alergol Pol*. 2012;80(6):498-500. PubMed PMID: 23109199.
156. Jones R, Roberts M. National cohort data from Sweden to the National COPD audit in England and Wales: grand designs for quality improvement. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):7-8. doi: 10.4104/pcrj.2014.00013. PubMed PMID: 24553824.
157. Pozo-Rodríguez F, Alvarez CJ, Castro-Acosta A, Melero Moreno C, Capelastegui A, Esteban C, et al. [Clinical audit of patients admitted to hospital in Spain due to exacerbation of COPD (AUDIPOC study): method and organisation]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46(7):349-57. Epub 2010/05/31. doi: 10.1016/j.arbres.2010.04.004. PubMed PMID: 20554103.
158. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM, team ECA. European COPD Audit: design, organisation of work and methodology. *Eur Respir J*. 2013;41(2):270-6. Epub 2012/05/17. doi: 10.1183/09031936.00021812. PubMed PMID: 22599361.
159. Roberts CM, Lowe D, Bucknall CE, Ryland I, Kelly Y, Pearson MG. Clinical audit indicators of outcome following admission to hospital with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(2):137-41. PubMed PMID: 11828043; PubMed Central PMCID: PMC1746248.
160. Roberts CM, Barnes S, Lowe D, Pearson MG, Clinical Effectiveness Evaluation Unit RyCoP, Society ASotBT. Evidence for a link between mortality in acute COPD and hospital type and resources. *Thorax*. 2003;58(11):947-9. PubMed PMID: 14586045; PubMed Central PMCID: PMC1746518.
161. Price LC, Lowe D, Hosker HS, Anstey K, Pearson MG, Roberts CM, et al. UK National COPD Audit 2003: Impact of hospital resources and organisation of care on patient outcome following admission for acute COPD exacerbation. *Thorax*. 2006;61(10):837-42. Epub 2006/01/31. doi: 10.1136/thx.2005.049940. PubMed PMID: 16449268; PubMed Central PMCID: PMC1746768.
162. Pozo-Rodríguez F, López-Campos JL, Alvarez-Martínez CJ, Castro-Acosta A, Agüero R, Hueto J, et al. Clinical audit of COPD patients requiring hospital admissions in Spain: AUDIPOC study. *PLoS One*. 2012;7(7):e42156. Epub 2012/07/31. doi: 10.1371/journal.pone.0042156. PubMed PMID: 22911875; PubMed Central PMCID: PMC3418048.
163. López-Campos JL, Hartl S, Pozo-Rodríguez F, Roberts CM, team ECA. Variability of hospital resources for acute care of COPD patients: the European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2014;43(3):754-62. Epub 2013/08/29. doi: 10.1183/09031936.00074413. PubMed PMID: 23988775.
164. Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Alvarez CJ, López-Campos JL, Forte A, López-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *Int J Clin Pract*. 2015. doi: 10.1111/ijcp.12601. PubMed PMID: 25651319.
165. Medicus. Remarks on the History and Use of Tobacco. *Med Phys J*. 1810;24(142):445-60. PubMed PMID: 30492675; PubMed Central PMCID: PMC1746284.
166. C. B. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess. . 2nd ed. ed. London: J Callow1814.

167. Petty TL. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(1):3-14. PubMed PMID: 18046898; PubMed Central PMCID: PMC2706597.
168. FLETCHER CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proc R Soc Med*. 1952;45(9):577-84. PubMed PMID: 13003946.
169. BICKERMAN HA, BARACH AL. The effect of cigarette smoking on ventilatory function in patients with bronchial asthma and obstructive pulmonary emphysema. *J Lab Clin Med*. 1954;43(3):455-62. PubMed PMID: 13143335.
170. Petty TL, Ryan SF, Mitchell RS. Cigarette smoking and the lungs. Relation to postmortem evidence of emphysema, chronic bronchitis, and black lung pigmentation. *Arch Environ Health*. 1967;14(1):172-7. doi: 10.1080/00039896.1967.10664709. PubMed PMID: 6017083.
171. Nett LM, Petty TL. Emphysema and chronic bronchitis defined. *J Rehabil*. 1967;33(5):12. PubMed PMID: 6073247.
172. Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med*. 1968;278(25):1355-60. doi: 10.1056/NEJM196806202782501. PubMed PMID: 5650164.
173. Fletcher CM. An 8-year follow-up of FEV and respiratory symptoms in middle-aged men [proceedings]. *Scand J Respir Dis*. 1976;57(6):318-21. PubMed PMID: 1013662.
174. Cosio M, Ghezzi H, Hogg JC, Corbin R, Loveland M, Dosman J, et al. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N Engl J Med*. 1978;298(23):1277-81. doi: 10.1056/NEJM197806082982303. PubMed PMID: 651978.
175. Petty TL, Silvers GW, Stanford RE. Mild emphysema is associated with reduced elastic recoil and increased lung size but not with air-flow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;136(4):867-71. doi: 10.1164/ajrccm/136.4.867. PubMed PMID: 3662240.
176. REID L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax*. 1960;15:132-41. doi: 10.1136/thx.15.2.132. PubMed PMID: 14437095; PubMed Central PMCID: PMC2706597.
177. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, King M, Angus GE, Wang NS, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. A morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(4):894-900. doi: 10.1164/arrd.1985.132.4.894. PubMed PMID: 4051324.
178. Saetta M, Shiner RJ, Angus GE, Kim WD, Wang NS, King M, et al. Destructive index: a measurement of lung parenchymal destruction in smokers. *Am Rev Respir Dis*. 1985;131(5):764-9. doi: 10.1164/arrd.1985.131.5.764. PubMed PMID: 4003921.
179. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2000;160(11):1683-9. doi: 10.1001/archinte.160.11.1683. PubMed PMID: 10847262.
180. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648-54. doi: 10.1183/09031936.00102509. PubMed PMID: 19720809.
181. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6. PubMed PMID: 10377201; PubMed Central PMCID: PMC2706597.
182. STUART-HARRIS CH, POWNALL M, SCOTHORNE CM, FRANKS Z. The factor of infection in chronic bronchitis. *Q J Med*. 1953;22(86):121-32. PubMed PMID: 13056161.
183. SCADDING JG. Principles of definition in medicine with special reference to chronic bronchitis and emphysema. *Lancet*. 1959;1(7068):323-5. doi: 10.1016/s0140-6736(59)90308-3. PubMed PMID: 13632007.
184. ORIE NG. [A patient with bronchitis]. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1960;104:1021-3. PubMed PMID: 14429019.

185. Laurell CB, Eriksson S. The electrophoretic α 1-globulin pattern of serum in α 1-antitrypsin deficiency. 1963. COPD. 2013;10 Suppl 1:3-8. doi: 10.3109/15412555.2013.771956. PubMed PMID: 23527532.
186. Burrows B, Fletcher CM, Heard BE, Jones NL, Wootliff JS. The emphysematous and bronchial types of chronic airways obstruction. A clinicopathological study of patients in London and Chicago. *Lancet*. 1966;1(7442):830-5. doi: 10.1016/s0140-6736(66)90181-4. PubMed PMID: 4159957.
187. Cosio MG, Shiner RJ, Saetta M, Wang NS, King M, Ghezzi H, et al. Alveolar fenestrae in smokers. Relationship with light microscopic and functional abnormalities. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(1):126-31. doi: 10.1164/arrd.1986.133.1.126. PubMed PMID: 3942369.
188. Feinstein AR. THE PRE-THERAPEUTIC CLASSIFICATION OF CO-MORBIDITY IN CHRONIC DISEASE. *J Chronic Dis*. 1970;23(7):455-68. PubMed PMID: 26309916.
189. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, et al. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax*. 2011;66(5):430-7. Epub 2010/12/21. doi: 10.1136/thx.2010.154484. PubMed PMID: 21177668.
190. Jose Soler-Cataluna J, Pinera Salmeron P, Antonio Trigueros J, Calle M, Almagro P, Molina J, et al. Spanish COPD guidelines (GesEPOC): hospital diagnosis and treatment of COPD exacerbation. *Emergencias*. 2013;25(4):301-17. PubMed PMID: WOS:000322609300012.
191. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish Guidelines for Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GesEPOC) 2017. Pharmacological Treatment of Stable Phase. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):324-35. Epub 2017/05/03. doi: 10.1016/j.arbres.2017.03.018. PubMed PMID: 28477954.
192. Agustí A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res*. 2010;11:122. Epub 2010/09/10. doi: 10.1186/1465-9921-11-122. PubMed PMID: 20831787; PubMed Central PMCID: PMC2944278.
193. Faganello MM, Tanni SE, Sanchez FF, Pelegrino NR, Lucheta PA, Godoy I. BODE index and GOLD staging as predictors of 1-year exacerbation risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci*. 2010;339(1):10-4. doi: 10.1097/MAJ.0b013e3181bb8111. PubMed PMID: 19926966.
194. Supriyana I, Yunus F, Antariksa B, Kekalih A. LONGITUDINAL STUDY OF BODE INDEX AS PREDICTIVE FACTOR OF COPD EXACERBATION. *Respirology*. 2012;17:37-. PubMed PMID: WOS:000312134800079.
195. Gomez-Cabrero D, Lluch-Ariet M, Tegnér J, Cascante M, Miralles F, Roca J, et al. Synergy-COPD: a systems approach for understanding and managing chronic diseases. *J Transl Med*. 2014;12 Suppl 2:S2. Epub 2014/11/28. doi: 10.1186/1479-5876-12-S2-S2. PubMed PMID: 25472826; PubMed Central PMCID: PMC4255903.
196. Roca J, Vargas C, Cano I, Selivanov V, Barreiro E, Maier D, et al. Chronic Obstructive Pulmonary Disease heterogeneity: challenges for health risk assessment, stratification and management. *J Transl Med*. 2014;12 Suppl 2:S3. Epub 2014/11/28. doi: 10.1186/1479-5876-12-S2-S3. PubMed PMID: 25472887; PubMed Central PMCID: PMC4255905.
197. Gomez-Cabrero D, Menche J, Vargas C, Cano I, Maier D, Barabási AL, et al. From comorbidities of chronic obstructive pulmonary disease to identification of shared molecular mechanisms by data integration. *BMC Bioinformatics*. 2016;17(Suppl 15):441. Epub 2016/11/22. doi: 10.1186/s12859-016-1291-3. PubMed PMID: 28185567; PubMed Central PMCID: PMC45133493.
198. Agustí A, Antó JM, Auffray C, Barbé F, Barreiro E, Dorca J, et al. Personalized respiratory medicine: exploring the horizon, addressing the issues. Summary of a BRN-AJRCCM workshop held in Barcelona on June 12, 2014. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(4):391-401. doi: 10.1164/rccm.201410-1935PP. PubMed PMID: 25531178; PubMed Central PMCID: PMC4351599.
199. Morrow JD, Qiu W, Chhabra D, Rennard SI, Belloni P, Belousov A, et al. Identifying a gene expression signature of frequent COPD exacerbations in peripheral blood using network methods. *BMC Med Genomics*. 2015;8:1. Epub 2015/01/13. doi: 10.1186/s12920-014-0072-y. PubMed PMID: 25582225; PubMed Central PMCID: PMC4302028.
200. Nakamura H. Genetics of COPD. *Allergol Int*. 2011;60(3):253-8. doi: 10.2332/allergolint.11-RAI-0326. PubMed PMID: 21778810.

201. Woodruff PG, Agusti A, Roche N, Singh D, Martinez FJ. Current concepts in targeting chronic obstructive pulmonary disease pharmacotherapy: making progress towards personalised management. *Lancet*. 2015;385(9979):1789-98. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60693-6. PubMed PMID: 25943943; PubMed Central PMCID: PMC4869530.
202. Lange P, Celli B, Agustí A, Boje Jensen G, Divo M, Faner R, et al. Lung-Function Trajectories Leading to Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med*. 2015;373(2):111-22. doi: 10.1056/NEJMoa1411532. PubMed PMID: 26154786.
203. Miralles F, Gomez-Cabrero D, Lluch-Ariet M, Tegnér J, Cascante M, Roca J, et al. Predictive medicine: outcomes, challenges and opportunities in the Synergy-COPD project. *J Transl Med*. 2014;12 Suppl 2:S12. Epub 2014/11/28. doi: 10.1186/1479-5876-12-S2-S12. PubMed PMID: 25472742; PubMed Central PMCID: PMC4255885.
204. Faner R, Cruz T, Casserras T, López-Giraldo A, Noell G, Coca I, et al. Network Analysis of Lung Transcriptomics Reveals a Distinct B-Cell Signature in Emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(11):1242-53. doi: 10.1164/rccm.201507-1311OC. PubMed PMID: 26735770.
205. Roberts CM, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, team ECA. European hospital adherence to GOLD recommendations for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) exacerbation admissions. *Thorax*. 2013;68(12):1169-71. Epub 2013/06/01. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203465. PubMed PMID: 23729193.
206. Luis Lopez-Campos J, Roberts M, Pozo-Rodriguez F, Hartl S. Hospital adherence to GOLD guidelines for COPD exacerbation. Results of the European COPD audit. *European Respiratory Journal*. 2013;42. PubMed PMID: WOS:000209370400002.
207. Luis Lopez-Campos J, Isabel Asensio-Cruz M, Castro-Acosta A, Calero C, Pozo-Rodriguez F, Audipoc, et al. Results from an Audit Feedback Strategy for Chronic Obstructive Pulmonary Disease In-Hospital Care: A Joint Analysis from the AUDIPOC and European COPD Audit Studies. *Plos One*. 2014;9(10). doi: 10.1371/journal.pone.0110394. PubMed PMID: WOS:000346766200117.
208. Chan TC, Wang HW, Tseng TJ, Chiang PH. Spatial Clustering and Local Risk Factors of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Int J Environ Res Public Health*. 2015;12(12):15716-27. Epub 2015/12/10. doi: 10.3390/ijerph121215014. PubMed PMID: 26690457; PubMed Central PMCID: PMC4690950.
209. Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, et al. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA*. 2006;295(10):1127-34. doi: 10.1001/jama.295.10.1127. PubMed PMID: 16522832; PubMed Central PMCID: PMC43543154.
210. Yan P, Liu P, Lin R, Xiao K, Xie S, Wang K, et al. Effect of ambient air quality on exacerbation of COPD in patients and its potential mechanism. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1517-26. Epub 2019/07/10. doi: 10.2147/COPD.S190600. PubMed PMID: 31371937; PubMed Central PMCID: PMC6628219.
211. Esteban C, Castro-Acosta A, Jose Alvarez-Martinez C, Capelastegui A, Luis Lopez-Campos J, Pozo-Rodriguez F. Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. *Bmc Pulmonary Medicine*. 2018;18. doi: 10.1186/s12890-018-0574-z. PubMed PMID: WOS:000423718000004.
212. de Miguel-Diez J, Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Puente-Maestu L, Girón-Matute WI, de Miguel-Yanes JM, et al. Trends in the Use and Outcomes of Mechanical Ventilation among Patients Hospitalized with Acute Exacerbations of COPD in Spain, 2001 to 2015. *J Clin Med*. 2019;8(10). Epub 2019/10/04. doi: 10.3390/jcm8101621. PubMed PMID: 31590235; PubMed Central PMCID: PMC6832372.
213. Eyong A. Mediating Factors in the Relationship between Sociodemographic Factors and Chronic Lower Respiratory Diseases (CLRD) among adult ACBS respondents in the United States. UK: Lancaster University; 2018.
214. Portillo Sanchez J. CONTAMINACION ATMOSFERICA Y MORBIMORTALIDAD POR EPOC EN LA POBLACION MINERO INDUSTRIAL DE PUERTOLLANO Alcalá de Henares: Universidad de Alcalá; 2007.

215. Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, et al. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. *Eur Respir J*. 2016;47(1):113-21. Epub 2015/10/22. doi: 10.1183/13993003.01391-2014. PubMed PMID: 26493806.
216. Ruparel M, López-Campos JL, Castro-Acosta A, Hartl S, Pozo-Rodriguez F, Roberts CM. Understanding variation in length of hospital stay for COPD exacerbation: European COPD audit. *ERJ Open Res*. 2016;2(1). Epub 2016/03/05. doi: 10.1183/23120541.00034-2015. PubMed PMID: 27730166; PubMed Central PMCID: PMC5005149.
217. Bates DW, Saria S, Ohno-Machado L, Shah A, Escobar G. Big data in health care: using analytics to identify and manage high-risk and high-cost patients. *Health Aff (Millwood)*. 2014;33(7):1123-31. doi: 10.1377/hlthaff.2014.0041. PubMed PMID: 25006137.
218. Schaeffer C, Booton L, Halleck J, Studeny J, Coustasse A. Big Data Management in US Hospitals: Benefits and Barriers. *Health Care Manag (Frederick)*. 2017;36(1):87-95. doi: 10.1097/HCM.000000000000139. PubMed PMID: 28027194.
219. Gu D, Li J, Li X, Liang C. Visualizing the knowledge structure and evolution of big data research in healthcare informatics. *Int J Med Inform*. 2017;98:22-32. Epub 2016/11/23. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2016.11.006. PubMed PMID: 28034409.
220. Souliotis K, Kani C, Papageorgiou M, Lionis D, Gourgoulis K. Using Big Data to Assess Prescribing Patterns in Greece: The Case of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154960. Epub 2016/05/18. doi: 10.1371/journal.pone.0154960. PubMed PMID: 27191724; PubMed Central PMCID: PMC4871446.
221. Torres Menárguez A. Lo que tu móvil sabe de ti Con más de 10000 millones de objetos conectados a Internet, las empresas luchan por sacar provecho de esos datos. Madrid, 19 de mayo de 2015. 11:52 CEST: *Diario El País*; 2015.
222. Justo N, Espinoza MA, Ratto B, Nicholson M, Rosselli D, Ovcinnikova O, et al. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value Health*. 2019;22(6):739-49. doi: 10.1016/j.jval.2019.01.014. PubMed PMID: 31198192.
223. Paton C, Karopka T. The Role of Free/Libre and Open Source Software in Learning Health Systems. *Yearb Med Inform*. 2017;26(1):53-8. Epub 2017/09/11. doi: 10.15265/IY-2017-006. PubMed PMID: 28480476; PubMed Central PMCID: PMC6239249.
224. Gu D, Li T, Wang X, Yang X, Yu Z. Visualizing the intellectual structure and evolution of electronic health and telemedicine research. *Int J Med Inform*. 2019;130:103947. Epub 2019/08/13. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.08.007. PubMed PMID: 31450080.
225. Ford E, Boyd A, Bowles JKF, Havard A, Aldridge RW, Curcin V, et al. Our data, our society, our health: A vision for inclusive and transparent health data science in the United Kingdom and beyond. *Learn Health Syst*. 2019;3(3):e10191. Epub 2019/03/25. doi: 10.1002/lrh2.10191. PubMed PMID: 31317072; PubMed Central PMCID: PMC6628981.
226. Gil López E, García G I, Merino M B, Silva B J, Corrochano T M, Díaz L A. *Glosario de Promoción de la Salud*. Ginebra: WHO (World Health Organization); 1998.
227. van Kessel G, MacDougall C, Gibbs L. Resilience-rhetoric to reality: a systematic review of intervention studies after disasters. *Disaster Med Public Health Prep*. 2014;8(5):452-60. Epub 2014/10/24. doi: 10.1017/dmp.2014.104. PubMed PMID: 25343316.
228. Musich S, Wang S, Hawkins K, Klemes A. The Impact of Personalized Preventive Care on Health Care Quality, Utilization, and Expenditures. *Popul Health Manag*. 2016;19(6):389-97. Epub 2016/02/12. doi: 10.1089/pop.2015.0171. PubMed PMID: 26871762; PubMed Central PMCID: PMC5296930.
229. Castro-Acosta A, editor *II Congreso Internacional de Tecnología, Ciencia y Educación para el Desarrollo Sostenible Retos de la tecnología, la ciencia y la educación para contribuir a la salud y el bienestar sostenible*; 2018; Web: CITED 2018.
230. Clarke JL. Preventive medicine: a ready solution for a health care system in crisis. *Popul Health Manag*. 2010;13 Suppl 2:S3-11. doi: 10.1089/pop.2010.1382. PubMed PMID: 20879902.
231. Fehily C, Bartlem K, Wiggers J, Wolfenden L, Regan T, Dray J, et al. Systematic review of interventions to increase the provision of care for chronic disease risk behaviours in mental health

- settings: review protocol. *Syst Rev*. 2018;7(1):67. Epub 2018/04/30. doi: 10.1186/s13643-018-0735-4. PubMed PMID: 29712561; PubMed Central PMCID: PMC5928577.
232. Mohammadinia L, Khorasani-Zavareh D, Ebadi A, Malekafzali H, Ardalan A, Fazel M. Characteristics and components of children's and adolescents' resilience in disasters in Iran: a qualitative study. *Int J Qual Stud Health Well-being*. 2018;13(sup1):1479584. doi: 10.1080/17482631.2018.1479584. PubMed PMID: 29932844; PubMed Central PMCID: PMC6032014.
233. Finch M, Wolfenden L, Falkiner M, Edenden D, Pond N, Hardy LL, et al. Impact of a population based intervention to increase the adoption of multiple physical activity practices in centre based childcare services: a quasi experimental, effectiveness study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:101. Epub 2012/08/29. doi: 10.1186/1479-5868-9-101. PubMed PMID: 22929434; PubMed Central PMCID: PMC3494551.
234. Kendrick D, Mulvaney CA, Ye L, Stevens T, Mytton JA, Stewart-Brown S. Parenting interventions for the prevention of unintentional injuries in childhood. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(3):CD006020. Epub 2013/03/28. doi: 10.1002/14651858.CD006020.pub3. PubMed PMID: 23543542.
235. Jones J, Wolfenden L, Wyse R, Finch M, Yoong SL, Dodds P, et al. A randomised controlled trial of an intervention to facilitate the implementation of healthy eating and physical activity policies and practices in childcare services. *BMJ Open*. 2014;4(4):e005312. Epub 2014/04/17. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005312. PubMed PMID: 24742978; PubMed Central PMCID: PMC3996825.
236. Jones J, Wyse R, Finch M, Lecathelinais C, Wiggers J, Marshall J, et al. Effectiveness of an intervention to facilitate the implementation of healthy eating and physical activity policies and practices in childcare services: a randomised controlled trial. *Implement Sci*. 2015;10:147. Epub 2015/10/25. doi: 10.1186/s13012-015-0340-z. PubMed PMID: 26498746; PubMed Central PMCID: PMC4619985.
237. Ward S, Bélanger M, Donovan D, Horsman A, Carrier N. Correlates, determinants, and effectiveness of childcare educators' practices and behaviours on preschoolers' physical activity and eating behaviours: a systematic review protocol. *Syst Rev*. 2015;4:18. Epub 2015/02/21. doi: 10.1186/s13643-015-0011-9. PubMed PMID: 25875658; PubMed Central PMCID: PMC4343057.
238. Barlow J, Bergman H, Kornør H, Wei Y, Bennett C. Group-based parent training programmes for improving emotional and behavioural adjustment in young children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016(8):CD003680. Epub 2016/08/01. doi: 10.1002/14651858.CD003680.pub3. PubMed PMID: 27478983; PubMed Central PMCID: PMC6797064.
239. Nathan N, Yoong SL, Sutherland R, Reilly K, Delaney T, Janssen L, et al. Effectiveness of a multicomponent intervention to enhance implementation of a healthy canteen policy in Australian primary schools: a randomised controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(1):106. Epub 2016/10/07. doi: 10.1186/s12966-016-0431-5. PubMed PMID: 27717393; PubMed Central PMCID: PMC5054617.
240. Wolfenden L, Jones J, Williams CM, Finch M, Wyse RJ, Kingsland M, et al. Strategies to improve the implementation of healthy eating, physical activity and obesity prevention policies, practices or programmes within childcare services. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10:CD011779. Epub 2016/10/04. doi: 10.1002/14651858.CD011779.pub2. PubMed PMID: 27699761; PubMed Central PMCID: PMC6458009.
241. Yoong SL, Nathan N, Wolfenden L, Wiggers J, Reilly K, Oldmeadow C, et al. CAFÉ: a multicomponent audit and feedback intervention to improve implementation of healthy food policy in primary school canteens: a randomised controlled trial. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13(1):126. Epub 2016/12/05. doi: 10.1186/s12966-016-0453-z. PubMed PMID: 27919261; PubMed Central PMCID: PMC5139098.
242. Orton E, Whitehead J, Mhizha-Murira J, Clarkson M, Watson MC, Mulvaney CA, et al. School-based education programmes for the prevention of unintentional injuries in children and young people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;12:CD010246. Epub 2016/12/27. doi: 10.1002/14651858.CD010246.pub2. PubMed PMID: 28026877; PubMed Central PMCID: PMC6473192.

243. Patnode CD, Evans CV, Senger CA, Redmond N, Lin JS. Behavioral Counseling to Promote a Healthful Diet and Physical Activity for Cardiovascular Disease Prevention in Adults Without Known Cardiovascular Disease Risk Factors: Updated Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2017.
244. Rayce SB, Rasmussen IS, Klest SK, Patras J, Pontoppidan M. Effects of parenting interventions for at-risk parents with infants: a systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*. 2017;7(12):e015707. Epub 2017/12/27. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015707. PubMed PMID: 29284713; PubMed Central PMCID: PMC5770968.
245. Wolfenden L, Nathan NK, Sutherland R, Yoong SL, Hodder RK, Wyse RJ, et al. Strategies for enhancing the implementation of school-based policies or practices targeting risk factors for chronic disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;11:CD011677. Epub 2017/11/29. doi: 10.1002/14651858.CD011677.pub2. PubMed PMID: 29185627; PubMed Central PMCID: PMC56486103.
246. Sari N, Muhajarine N, Froehlich Chow A. The Saskatchewan/New Brunswick Healthy Start-Départ Santé intervention: implementation cost estimates of a physical activity and healthy eating intervention in early learning centers. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):57. Epub 2017/01/19. doi: 10.1186/s12913-017-1978-9. PubMed PMID: 28103861; PubMed Central PMCID: PMC5247800.
247. Sari N, Rotter T, Goodridge D, Harrison L, Kinsman L. An economic analysis of a system wide Lean approach: cost estimations for the implementation of Lean in the Saskatchewan healthcare system for 2012-2014. *BMC Health Serv Res*. 2017;17(1):523. Epub 2017/08/03. doi: 10.1186/s12913-017-2477-8. PubMed PMID: 28774301; PubMed Central PMCID: PMC5543735.
248. Alagoz E, Chih MY, Hitchcock M, Brown R, Quanbeck A. The use of external change agents to promote quality improvement and organizational change in healthcare organizations: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):42. Epub 2018/01/25. doi: 10.1186/s12913-018-2856-9. PubMed PMID: 29370791; PubMed Central PMCID: PMC5785888.
249. Downing KL, Hnatiuk JA, Hinkley T, Salmon J, Hesketh KD. Interventions to reduce sedentary behaviour in 0-5-year-olds: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med*. 2018;52(5):314-21. Epub 2016/10/06. doi: 10.1136/bjsports-2016-096634. PubMed PMID: 29449219; PubMed Central PMCID: PMC5867408.
250. Martin A, Booth JN, Laird Y, Sproule J, Reilly JJ, Saunders DH. Physical activity, diet and other behavioural interventions for improving cognition and school achievement in children and adolescents with obesity or overweight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD009728. Epub 2018/03/02. doi: 10.1002/14651858.CD009728.pub4. PubMed PMID: 29499084; PubMed Central PMCID: PMC5865125.
251. Matwiejczyk L, Mehta K, Scott J, Tonkin E, Coveney J. Characteristics of Effective Interventions Promoting Healthy Eating for Pre-Schoolers in Childcare Settings: An Umbrella Review. *Nutrients*. 2018;10(3). Epub 2018/03/01. doi: 10.3390/nu10030293. PubMed PMID: 29494537; PubMed Central PMCID: PMC5872711.
252. McFadyen T, Chai LK, Wyse R, Kingsland M, Yoong SL, Clinton-McHarg T, et al. Strategies to improve the implementation of policies, practices or programmes in sporting organisations targeting poor diet, physical inactivity, obesity, risky alcohol use or tobacco use: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(9):e019151. Epub 2018/09/21. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019151. PubMed PMID: 30244204; PubMed Central PMCID: PMC6157511.
253. Ward S, Chow AF, Humbert ML, Bélanger M, Muhajarine N, Vatanparast H, et al. Promoting physical activity, healthy eating and gross motor skills development among preschoolers attending childcare centers: Process evaluation of the Healthy Start-Départ Santé intervention using the RE-AIM framework. *Eval Program Plann*. 2018;68:90-8. Epub 2018/02/14. doi: 10.1016/j.evalprogplan.2018.02.005. PubMed PMID: 29505965.
254. Reilly KL, Reeves P, Deeming S, Yoong SL, Wolfenden L, Nathan N, et al. Economic analysis of three interventions of different intensity in improving school implementation of a government healthy canteen policy in Australia: costs, incremental and relative cost effectiveness. *BMC Public Health*. 2018;18(1):378.

Epub 2018/03/20. doi: 10.1186/s12889-018-5315-y. PubMed PMID: 29558931; PubMed Central PMCID: PMC605859495.

255. Reilly KL, Nathan N, Wiggers J, Yoong SL, Wolfenden L. Scale up of a multi-strategic intervention to increase implementation of a school healthy canteen policy: findings of an intervention trial. *BMC Public Health*. 2018;18(1):860. Epub 2018/07/11. doi: 10.1186/s12889-018-5786-x. PubMed PMID: 29996817; PubMed Central PMCID: PMC6042415.

256. Hodder RK, O'Brien KM, Stacey FG, Wyse RJ, Clinton-McHarg T, Tzelepis F, et al. Interventions for increasing fruit and vegetable consumption in children aged five years and under. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;5:CD008552. Epub 2018/05/17. doi: 10.1002/14651858.CD008552.pub5. PubMed PMID: 29770960; PubMed Central PMCID: PMC6373580.

257. Franco M, Díez J, Gullón P, Margolles M, Cofiño R, Pasarín M, et al. Towards a policy relevant neighborhoods and health agenda: engaging citizens, researchers, policy makers and public health professionals. *SESPAS Report 2018*. *Gac Sanit*. 2018;32 Suppl 1:69-73. Epub 2018/09/25. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.07.002. PubMed PMID: 30266474.

258. Galarraga P, Vives M, Cabrera-Manzano D, Urda L, Brito M, Gea-Caballero V. [The incorporation of community health in the planning and transformation of the urban environment. *SESPAS Report 2018*]. *Gac Sanit*. 2018;32 Suppl 1:74-81. Epub 2018/09/21. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.08.001. PubMed PMID: 30249349.

259. López-Sánchez MP, Alberich T, Aviñó D, Francés García F, Ruiz-Azarola A, Villasante T. [Participatory tools and methods for community action. *SESPAS Report 2018*]. *Gac Sanit*. 2018;32 Suppl 1:32-40. Epub 2018/09/28. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.06.008. PubMed PMID: 30274747.

260. Sánchez de Madariaga I, García López J, Sisto R. Los Objetivos de Desarrollo Sostenible en 100 ciudades españolas.: REDS (Red Española para el Desarrollo Sostenible), Capítulo español de la red de Naciones Unidas SDSN,; 2018.

261. Caribe) NCCEpALye. Informe de avance cuatrienal sobre el progreso y los desafíos regionales de la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible en América latina y el Caribe. Foro de los Países de América Latina y el Caribe sobre el desarrollo sostenible,. Santiago 24 y 26 de abril: CEPAL; 2019. p. 234p.

262. Rodríguez-Villasante T, Montañés M MJ. La investigación social participativa, construyendo ciudadanía. . *El Viejo Topo*. Red CIMS (Red de Colectivos y Movimientos Sociales); 2000. p. 175p.

9. ANEXOS

9.1 Publicaciones texto completo

9.1.1 Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Álvarez CJ, López-Campos JL, Forte A, López-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. Int J Clin Pract. 2015. PubMed PMID: 25651319.

9.1.2 Francisco Pozo-Rodríguez, Ady A Castro-Acosta, Carlos J Álvarez-Martínez; the AUDIPOC Study Group. Clinical Audit: Why, Where and How?. Archivos de Bronconeumología. AUG 2015; 51(10): 479- 480 PMID: 26275756

9.1.3 Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, Castro-Acosta A, Studnicka M, Kaiser B, Roberts CM. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1):113-21. PMID: 26493806.

9.1.4 Lopez-Campos JL, Castro-Acosta A, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, Roberts CM. Accuracy of COPD Diagnosis During an Admission: The European Perspective. Chest. 2017 Jun; 151(6):1396-1397. PMID: 28599931

9.1.5 Esteban C, Castro-Acosta A, Alvarez-Martínez CJ, Capelastegui A, López-Campos JL, Pozo-Rodriguez F. Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. BMC Pulm Med. 2018 Jan 25;18(1):18. PMID: 29370849

9.1.1 Pozo-Rodríguez F, Castro-Acosta A, Álvarez CJ, López-Campos JL, Forte A, López-Quilez A, et al. Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain. *Int J Clin Pract*. 2015. PubMed PMID: 25651319.

ORIGINAL PAPER

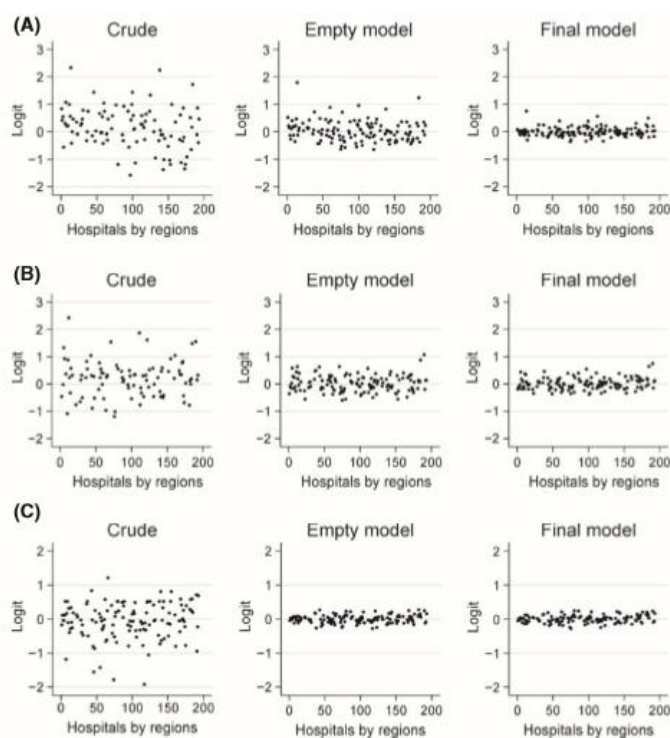
THE INTERNATIONAL JOURNAL OF
CLINICAL PRACTICE

Determinants of between-hospital variations in outcomes for patients admitted with COPD exacerbations: findings from a nationwide clinical audit (AUDIPOC) in Spain

F. Pozo-Rodríguez,^{1,2} A. Castro-Acosta,^{1,2} C. J. Álvarez,^{1,2} J. L. López-Campos,^{2,3} A. Forte,⁴ A. López-Quilez,⁵ A. Agustí,⁶ V. Abraira,^{7,8} on behalf of the AUDIPOC Study Group

Hospital variations in COPD

945



What's known
Patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) frequently suffer from acute exacerbations (AE/COPD) during the course of the disease, and hospitalisation is often required. Previous studies have shown that there is significant variability in AE/COPD processes of care and outcomes across hospitals and countries. These variations can be primarily attributed to the patient characteristics, the hospital characteristics and the hospital clustering effect. To guarantee correct and consistent clinical care, it is crucial to understand the determinants of these variations and their potential impacts on clinical outcomes.

What's new
This study is the result of the AUDIPOC study, a nationwide clinical audit on AE/COPD conducted in Spain. The variables that most represented the patients' clinical conditions and interventions are identified as outcome predictors. This study demonstrates a noteworthy reduction in the observed crude between-hospital variation in outcomes after accounting for the hospital-cluster effect and the variables representing patient's clinical conditions. By contrast, the resource factors were unrelated with outcomes.

Figure 2 Decreased between-hospital outcome variations after accounting for the cluster effect and the predictor variables

9.1.2 Francisco Pozo-Rodríguez, Ady A Castro-Acosta, Carlos J Álvarez-Martínez; the AUDIPOC Study Group. Clinical Audit: Why, Where and How?. Archivos de Bronconeumología. AUG 2015; 51(10): 479- 480 PMID: 26275756

Arch Bronconeumol. 2015;51(10):479–480



ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGIA

www.archbronconeumol.org



Editorial

La auditoría clínica y su circunstancia

Clinical audit: Why, where and how?



Francisco Pozo-Rodríguez^a, Ady A. Castro-Acosta^{b,*} y Carlos J. Álvarez-Martínez^c

^a Instituto de Investigación, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^b Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES/CIBER-ISCIII), Instituto de Investigación, Hospital Universitario Doce de Octubre, Madrid, España

^c Servicio de Neumología, Instituto de Investigación, Hospital Universitario Doce de Octubre, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Respiratorias (CIBERES/CIBER-ISCIII), Madrid, España

9.1.3 Hartl S, Lopez-Campos JL, Pozo-Rodriguez F, [Castro-Acosta A](#), Studnicka M, Kaiser B, Roberts CM. Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit. Eur Respir J. 2016 Jan; 47(1):113-21. PMID: 26493806.



ORIGINAL ARTICLE
COPD



Risk of death and readmission of hospital-admitted COPD exacerbations: European COPD Audit

Sylvia Hartl^{1,2}, Jose Luis Lopez-Campos³, Francisco Pozo-Rodriguez⁴,
Ady Castro-Acosta⁴, Michael Studnicka⁵, Bernhard Kaiser⁵ and
C. Michael Roberts⁶

Affiliations: ¹Ludwig Boltzmann Institute of COPD and Respiratory Epidemiology, Vienna, Austria. ²Dept of Respiratory and Critical Care, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria. ³Hospital Universitario Virgen del Roc, Seville, Spain. ⁴Respiratory Dept and Research Institute, doce de Octubre University Hospital, CIBERES, Madrid, Spain. ⁵Respiratory Dept, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Austria. ⁶Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary University of London, London, UK.

Correspondence: Sylvia Hartl, Dept of Respiratory and Critical Care, Otto Wagner Hospital, Sanatoriumstrasse 2, 1140 Vienna, Austria. E-mail: sylvia.hartl@wienkav.at

TABLE 2 Logistic regression model for the risk associated with in-hospital mortality

	OR (95% CI)	p-value
Age years	1.064 (1.054–1.074)	0.0001
Charlson Comorbidity Index points	1.137 (1.087–1.189)	0.0001
Ventilatory support: yes	3.667 (2.997–4.486)	0.0001
Respiratory acidosis		
Mild versus normal	1.582 (1.286–1.945)	0.0001
Severe versus normal	2.313 (1.721–3.109)	

N=16 016. Respiratory acidosis is categorised as: severe, pH <7.25; mild, pH 7.25–7.35; normal, pH >7.35. Results are from a random effects model adjusting for country.

TABLE 3 Logistic regression model for the risk associated with 90 day post-discharge mortality

	OR (95% CI)	p-value
Age years	1.037 (1.029–1.046)	0.0001
Charlson Comorbidity Index points	1.128 (1.074–1.185)	0.0001
Diabetes	0.661 (0.531–0.822)	0.0002
Respiratory acidosis		
Mild versus normal	1.187 (0.957–1.472)	0.0160
Severe versus normal	1.858 (1.312–2.632)	
Ventilatory support: yes	2.147 (1.811–2.542)	0.0001
Respiratory specialists per 1000 beds	0.995 (0.989–0.999)	0.0269
Previous admission (one or more)	1.622 (1.297–2.030)	0.0001

N=15 191. Respiratory acidosis is categorised as: severe, pH <7.25; mild, pH 7.25–7.35; normal, pH >7.35. Results are from a random effects model adjusting for country.

9.1.4 Lopez-Campos JL, Castro-Acosta A, Pozo-Rodriguez F, Hartl S, Roberts CM. Accuracy of COPD Diagnosis During an Admission: The European Perspective. Chest. 2017 Jun; 151(6):1396-1397. PMID: 28599931

Accuracy of COPD Diagnosis During an Admission The European Perspective



Jose L. Lopez-Campos, MD
Seville, Spain
Ady Castro-Acosta, MD
Francisco Pozo-Rodriguez, MD
Madrid, Spain
Sylvia Hartl, MD
Vienna, Austria
C. Michael Roberts, MD
London, England

AFFILIATIONS: From Unidad Médico-Quirúrgica de Enfermedades Respiratorias. Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío/ Universidad de Sevilla (Dr Lopez-Campos); CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES), Instituto de Salud Carlos III (Drs Lopez-Campos, Castro-Acosta, and Pozo-Rodriguez); Servicio de Neumología, Hospital Universitario 12 de Octubre (Drs Castro-Acosta and Pozo-Rodriguez); Ludwig Boltzmann Institute of COPD and Respiratory Epidemiology, Department of Respiratory and Critical Care, Otto Wagner Hospital (Dr Hartl); and Barts and The London School of Medicine and Dentistry, Queen Mary, University of London (Dr Roberts).

FINANCIAL/NONFINANCIAL DISCLOSURES: None declared.

FUNDING/SUPPORT: AUDIPOC study was supported by the Spanish Ministry of Health, Instituto de Salud Carlos III, FIS project numbers: PI07/90129, PI07/90309, PI 07/90486, PI07/90503,

TABLE 1] Distribution of the Diagnosis of COPD

Variable	Wu et al ¹ Predischage and Postdischarge (n = 826)	Wu et al ¹ Prior to Discharge (n = 826)	EU COPD Audit Prior to Admission ^a (n = 16,018)	AUDIPOC Prior to Admission ^a (n = 5,178)
Spirometry not available	271 (32.8)	271 (32.8)	6,587 (41.1)	2,669 (51.5)
No spirometry recorded	175 (21.2; 64.5)	175 (21.2; 64.5)	6,512 (40.7; 98.8)	2,437 (47.1; 91.3)
Unable to perform spirometry	96 (11.6; 35.4)	96 (11.6; 35.4)	75 (0.5; 1.1)	232 (4.5; 8.6)
Spirometry incompletely recorded	NA	NA		
Successful spirometric measurements	555 (67.2)	449 (54.3)	9,431 (58.9)	2,509 (48.5)
No airflow obstruction	68 (8.2; 12.2)	46 (5.6; 10.2)	1,226 (7.7; 12.9)	233 (4.5; 9.2)
Reversible obstruction (asthma) ^b	22 (2.7; 3.9)	13 (1.6; 2.8)		
Confirmed COPD	437 (52.9; 78.7)	366 (44.3; 81.5)	8,205 (51.2; 87.0)	2,276 (44.0; 90.7)
Likely COPD ^c	28 (3.4; 5.0)	24 (2.9; 5.3)	NA	NA

Results expressed as absolute frequencies (relative frequencies related to the whole cohort; relative frequencies related to those patients within the same group of spirometry availability). NA = not available.

^aRefers only to postbronchodilator spirometry.

^bDefined as a complete reversibility between preadmission and during admission spirometric examination in available cases.

^cDefined by Wu et al as FEV₁/FVC, prebronchodilator < 0.7, no postbronchodilator measurements.

9.1.5 Esteban C, Castro-Acosta A, Alvarez-Martínez CJ, Capelastegui A, López-Campos JL, Pozo-Rodríguez F. Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD. BMC Pulm Med. 2018 Jan 25;18(1):18. PMID: 29370849

Esteban et al. BMC Pulmonary Medicine (2018) 18:18

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Predictors of one-year mortality after hospitalization for an exacerbation of COPD

Cristóbal Esteban^{1,5*}, Ady Castro-Acosta^{2,3}, Carlos Jose Alvarez-Martínez^{2,3}, Alberto Capelastegui¹, José Luis López-Campos⁴ and Francisco Pozo-Rodríguez^{2,3}

Table 4 Derivation cohort. Multivariate analysis. Predicting factors of mortality in 1 year

	β (s.e.)	OR (95% CI)	p-value	Weight	AUC
Intercept	-2.12 (0.56)		0.0002		0.672
Age ^b	0.46 (0.08)	1.581 (1.357–1.842)	< 0.0001	2	
COPD related previous admissions (Yes vs. No)	0.79 (0.18)	2.201 (1.541–3.144)	< 0.0001	4	
Cardio-cerebro-peripheral vascular disease ^a (Yes vs. No)	0.47 (0.15)	1.598 (1.189–2.148)	0.0019	2	
Dementia (Yes vs. No)	1.09 (0.39)	2.973 (1.394–6.340)	0.0048	5	
PaCO ₂					
45–55 (vs. < 45)	-0.05 (0.18)	0.947 (0.663–1.353)	0.7631	0	
> 55 (vs. < 45)	0.47 (0.19)	1.601 (1.102–2.326)	0.0135	2	
Hospital characteristics					0.747

Hospital characteristics: defined by "total number of beds"

β parameter estimation, s.e. standard error, OR odds ratio, CI confidence interval, AUC area under the receiver operating characteristic Curve, Weight indicates the weight for each variable to create the risk score

^aInclude ischaemic heart disease, cardiac failure, peripheral vascular disease and cerebrovascular disease

^bEstimation for increment of a decade with respect to patients with 50 years or less

p-value Hosmer y Lemeshow = 0.26 (including in the analysis hospital p-value = 0.19)

Table 5 Validation cohort. Multivariate analysis. Predicting factors of COPD mortality in 1 year

	β (s.e.)	OR (95% CI)	p-value	AUC
Intercept	-3.08 (0.55)		< 0.0001	0.672
Age ^b	0.43 (0.06)	1.530 (1.367–1.712)	< 0.0001	
COPD related previous admissions (Yes vs. No)	0.72 (0.11)	2.045 (1.640–2.550)	< 0.0001	
Cardio-cerebro-peripheral vascular disease ^a (Yes vs. No)	0.31 (0.11)	1.367 (1.097–1.705)	0.0054	
Dementia (Yes vs. No)	0.50 (0.26)	1.648 (0.984–2.758)	0.0575	
PaCO ₂				
45–55 (vs. < 45)	0.22 (0.13)	1.245 (0.965–1.607)	0.0917	
> 55 (vs. < 45)	0.51 (0.13)	1.665 (1.280–2.165)	0.0001	
Hospital characteristics				0.763

Hospital characteristics: defined by "total number of beds"

β parameter estimation, s.e. standard error, OR odds ratio, CI confidence interval, AUC area under the receiver operating characteristic curve

^aInclude ischaemic heart disease, cardiac failure, peripheral arterial disease and cerebrovascular disease

^bEstimation for increment of a decade. With respect to patients with 50 years or less

p-value Hosmer y Lemeshow = 0.25 (including in the analysis hospital p-value = 0.37)

10. Listado de tablas

<u>Tabla 1: Variables de estudio</u>	pag 22.
<u>Tabla 2: Información oficial disponible de contaminantes ambientales</u>	pag 27.
<u>Tabla 3a: Comparativa de los perfiles demográfico, clínico y de hospital: Cohorte total vs subgrupo con datos de calidad de aire</u>	pag 28.
<u>Tabla 3b: Perfil demográfico, clínico de la cohorte, características del hospital y exposición ambiental</u>	pag 31.
<u>Tabla 4a: Modelo 1 Análisis COX de supervivencia N=10449 excluye calidad de aire</u>	pag 34.
<u>Tabla 4b: Modelo 2 Análisis COX de supervivencia N=982 incluye calidad de aire</u>	pag 35.
<u>Tabla 5a. Distribución de los valores de contaminación del aire informados en el subgrupo de casos con datos completos</u>	pag 37.
<u>Tabla 5b. Distribución de los valores de contaminación del aire informados en la totalidad de la cohorte</u>	pag 38.
<u>Tabla 6: Modelo 3 Análisis COX de supervivencia: Método Back Step / Likelihood ratio N=10449 casos y datos de calidad de aire categorizados (Tomando como referencia el valor mediano de la distribución)</u>	pag 39.
<u>Tabla 7: Análisis de máxima verosimilitud de los estimadores</u>	pag 41.

11. Listado de figuras

<u>Figura 1: Modelo de Dahlgren y Whitehead de los determinantes de la Salud</u>	pag 14.
<u>Figura 2: Función de supervivencia</u>	pag 41.
<u>Figura 3: Curva ROC para el Modelo de mortalidad a largo plazo</u>	pag 43.
<u>Figura 4. Diseño del Proyecto RVA</u>	pag 55.
<u>Figura 5. Esquema arquitectura informática del Proyecto RVA</u>	pag 56.
<u>Figura 6. Esquema casos de Uso: Proyecto BigDataHealthy</u>	pag 58.
<u>Figura 7. Esquema arquitectura informática: Proyecto BigDataHealthy</u>	pag 59.
<u>Figura 8. Mapa del ODS3 en ciudades españolas</u>	pag 62.

Comportamiento del efecto clúster hospital y los factores asociados a la mortalidad a largo plazo,
después de un ingreso por exacerbación de EPOC.



FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, y Microbiología

